FFCD

LA LETTRE

ESMO 2022
9-13 SEPT.

N° 39

JANVIER 2023

ASCO 2022
3-7 JUIN

ASCO®
ANNUAL MEETING

ASCO 2022

3 au 7 juin 2022

PARIS 2022 ESMO congress

PARIS FRANCE
9-13 SEPTEMBER 2022

Lettre FFCD post ASCO-ESMO 2022

Éditorial du président

L'enthousiasme de la FFCD reste intact !

L'année 2023 va débuter avec, je l'espère, une situation sanitaire apaisée. Cependant, la situation du système de soins français reste préoccupante avec une crise des vocations qui impacte presque tous les secteurs dont celui de la recherche clinique académique.

Quoiqu'il en soit, l'enthousiasme de la FFCD reste intact.

556 patients ont été inclus dans nos essais thérapeutiques en 2022. Néanmoins, force est de constater une baisse de 15% des inclusions comparée à 2021, ce qui peut s'expliquer en partie par l'arrêt de plusieurs études (PRODIGE 59 - DURIGAST, PRODIGE 54 - SAMCO et LEANOX). L'inclusion dans les essais reste l'objectif majeur de la F F C D , nous comptons donc sur votre enthousiasme pour participer aux progrès de la cancérologie digestive. Les ARC de la FFCD prendront un rendez-vous pour la présentation du portfolio des essais 2023 dans le premier trimestre 2023.

En 2022, les résultats finaux de l'essai PRODIGE 13 ont été rapportés ce qui a permis un changement de pratique dans la surveillance des patients opérés d'un adénocarcinome du côlon et d'établir de nouvelles recommandations du TNCD. Cette étude sur fonds propres de la FFCD va permettre des économies substantielles pour le système de soin français. Une étude médico-économique va objectiver cela.

En 2023, la fin des inclusions dans plusieurs essais majeurs sera obtenue dont l'étude de phase III PRODIGE 51 - GASTFOX qui établira peut-*être un nouveau traitement de chimiothérapie de référence dans le traitement des adénocarcinomes* œsogastriques métastatiques et l'essai PRODIGE 34 – ADAGE qui permettra de personnaliser le choix de traitement adjuvant après résection d'un adénocarcinome colique chez les patients âgés.

D'autres essais majeurs sont en cours comme PRODIGE 70 – CIRCULATE qui évalue l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients opérés d'un adénocarcinome du côlon de stade II en cas de présence d'ADN tumoral circulant et l'essai PRODIGE 71 – BEVAMAINT qui pose la question du maintien du bévacizumab pendant le traitement d'entretien après chimiothérapie d'induction pour un adénocarcinome colorectal métastatique. L'année 2023 verra l'ouverture aux inclusions d'essais stratégiques *évaluant* l'intensification de l'immunothérapie dans les carcinomes hépatocellulaires (PRODIGE 81 – TRIPLET), l'intérêt de l'immunothérapie adjuvante après résection d'un cholangiocarcinome (PRODIGE 76 – IMMUNOBIL ADJ) et l'intérêt d'une poursuite d'une chimiothérapie en cas de persistance d'ADN tumoral circulant après la fin de la chimiothérapie adjuvante en cas d'adénocarcinome colique réséqué de stade III (PRODIGE 88 – CIRCULATE PAC). Il y aura également l'ouverture de deux grands essais dans des localisations plus rares : PRODIGE 86 – FOLFIRINOX SBA dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle métastatiques et PRODIGE 85 – KANALRAD qui va évaluer l'intensification de la chimiothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus.

L'intergroupe PRODIGE a été ré-labellisé par l'INCa fin 2022. Il est constitué de la FFCD, du GERCOR et d'UNICANCER GI. Cette reconnaissance souligne le travail de cet intergroupe qui est depuis 2007 l'acteur principal de la recherche clinique en oncologie digestive en France et le partenariat français reconnu au niveau international.

La FFCD a présidé les Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO) pendant 4 ans (2019-2022) et a obtenu une reconnaissance des GCO par la Ligue Nationale Contre le Cancer ainsi qu'un aménagement de certaines réglementations contraignantes pour la recherche clinique académique. De plus, lors de cette présidence, les GCO ont *démontré* leur capacité à déployer en un temps record une cohorte trans-organes exceptionnelle (CACOVID). L'IFCT, groupe coopérateur du poumon va prendre la suite de la FFCD et aura notamment pour mission de renforcer ces recherches trans-organes et de les faire reconnaître.

La FFCD a été à l'initiative d'une rencontre avec les autres groupes de recherche européens en oncologie digestive à la faveur de l'ESMO 2022. C'est un premier jalon pour construire une Europe de la recherche académique en oncologie digestive. D'autres rendez-vous sont prévus et nous espérons des réalisations concrètes prochainement. Chacun pourra participer à cette nouvelle aventure.

Pour alimenter notre activité de recherche, les conseils scientifiques de la FFCD sont ouverts à toutes les propositions. N'hésitez pas à y participer ou à y faire participer vos collaborateurs.

Un nouvel évènement impliquant de nombreux experts du conseil scientifique PRODIGE est maintenant installé dans le paysage, il s'agit du post ASCO-ESMO qui va analyser annuellement les actualités de l'année. Le prochain est prévu le 24 novembre 2023 à Paris. La JFCD (27 et 28 janvier 2023 à Paris), la journée de printemps (23 juin 2023 à Toulouse) et les cours intensifs annuels de la FFCD (11-12 mai 2023 à Clermont-Ferrand et 5-6 octobre 2023 à Dijon) sont toujours des succès et redevenus depuis la levée des restrictions des moments de rencontre physique et d'échanges indispensables. Venez consulter les programmes sur le site internet (www.ffcd.fr).

Enfin, pour que vive la FFCD je vous rappelle l'importance des adhésions, jeunes ou moins jeunes *:* la FFCD est l'affaire de tous. L'adhésion permet des réductions pour les inscriptions, l'accès à l'intégralité des présentations des différents évènements organisés par la FFCD et de recevoir la lettre de la FFCD.

Je vous souhaite à toutes et à tous une excellente année 2023 et j'espère avoir l'occasion de vous rencontrer à l'occasion d'une de nos manifestations. Vive la FFCD !

Thomas Aparicio
Président de la FFCD

La Lettre FFCD
www.ffcd.fr
Directrice de la publication et de la rédaction : Cécile Girault
Coordination de ce numéro : Gérard Lledo
Edition : Agence Concept Editions
Maquette : P. LELEUX PAO
Impression et Routage : La Poste
ISSN : 2777-1997
Crédit photo : Shutterstock, Istock, Pixabay.
Photo éditorial : Julien Piffaut

Sommaire

Éditorial du président 1

Cancers de l'œsophage

Traitement néoadjuavant 5

Radiochimiothérapie exclusive . . . 6

Cancers de l'estomac

Traitement néoadjuvant/adjuvant 7

Maladie avancée 8

Carcinomes hépatocellulaires

Traitement des formes localisées 13

Traitement adjuvant post-opératoire 13

Traitement des formes avancées. 14

Cancers du pancréas

Traitement néoadjuvant 18

Traitement des formes localement avancées 19

Cancers du pancréas métastatique 20

Cancers des voies biliaires

Traitement adjuvant 26

Maladie avancée 26

Traitement adjuvant et surveillance des cancers colorectaux 31

Traitements adjuvants et néoadjuvants des cancers du rectum 37

Cancers colorectaux métastatiques

Traitement de première ligne . . . 41

Traitement d'entretien et pause après la première ligne . 46

Traitements des lignes ultérieures 49

Tumeurs dMMR/MSI 52

Cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E 52

Cancer colorectal métastatique avec mutation KRAS G12C 53

Problème de la résection du primitif dans le CCRm 54

Cancers du canal anal 55

Tumeurs neuroendocrines. 56

Essais cliniques et cohortes 60

Agenda FFCD 67

Prochains évènements 68

DOSSIER SPÉCIAL
ASCO - ESMO
2022

Par : Romain Coriat, Christelle de la Fouchardière, Frederic Di Fiore, Julien Edeline, Vincent Hautefeuille, Antoine Hollebecque, Astrid Lièvre, Thibault Mazard, Cindy Neuzillet, Simon Pernot, Yann Touchefeu, David Tougeron, Aziz Zaanan.
Coordonnateur : Gérard LLedo

Cancers de l'œsophage

Traitement néoadjuavant

Quelle chimiothérapie pré-opératoire faut-il associer à la radiothérapie dans le cancer de l'œsophage résécable : 5FU/oxaliplatine ou carboplatine/paclitaxel ?

Adenis A. et al. ASCO®2022 – Abs.#4015

La radiochimiothérapie (RCT) à base de 5FU et de sels de platine a longtemps été le protocole utilisé dans les formes non métastatiques du cancer de l'œsophage. L'étude PRODIGE 5 [(1)] a montré que la RCT exclusive selon le schéma FOLFOX + 50 Gy pouvait être considéré comme un standard thérapeutique pour les formes localement avancées non résécables et/ou non opérables. Cependant, pour les formes localisées résécables du cancer de l'œsophage, la RCT préopératoire selon le schéma carboplatine/paclitaxel + 41,5 Gy est devenu le standard thérapeutique depuis la publication de l'étude CROSS[(2)].

L'étude PROTECT est un essai randomisé de phase II non comparatif ayant inclus des patients avec un cancer de l'œsophage résécable de stade II (T1-2N1 ou T3N0) ou III (T3N1 ou T4Nx). Les patients étaient randomisés entre deux bras de traitement pré-opératoire : soit RCT 41,5 Gy + carboplatine/paclitaxel (CP) (schéma CROSS) soit RCT 41,5 Gy + 5FU/oxaliplatine (FO). La chirurgie était réalisée entre 4 et 8 semaines après la RCT par voie transthoracique ou mini-invasive, et le double critère d'évaluation principal était le taux de résection R0 et le taux de morbidité postopératoire sévère <30 j (Clavien-Dindo grade ≥3).

Au total, 100 patients ont été traités par RCT (50 FO et 50 CP). Le type histologique était adénocarcinome (n=62) ou carcinome épidermoïde (n=38). La localisation de la tumeur était œsophagienne (n=66) ou de la jonction Siewert I-II (n=34). Le stade tumoral était II (n=31) ou III (n=68) (n=1). Enfin 91 patients ont été opérés.

Les résultats étaient les suivants :

- le taux de résection R0 était de 92% et 87,5% pour les groupes FO et CP, respectivement ;
- le taux de réponse histologique TRG1-2 était de 60,4% et 44,2%, pour les groupes FO et CP, respectivement ;
- le taux d'évènements indésirables sévères postopératoires était de 30,2 % et 43,8% dans les groupes FO et CP, respectivement ;
- les complications étaient de type respiratoire (FO 26% ; CP 26%), fistule (FO 6% ; CP 18%), infection (FO 3% ; CP 5%), hémorragie (FO 0% ; CP 5%) et nécrose du tube gastrique (FO 3% ; CP 6%) ;
- ces complications postopératoires ont entraîné le décès de 5 patients (2 FO ; 3 CP).

La RCT préopératoire avec 5FU/oxaliplatine parait être aussi efficace que le schéma historique CROSS avec l'avantage toutefois d'avoir un taux de complications post-opératoires moindre. Le suivi n'était pas suffisant pour communiquer les résultats de survie. Affaire à suivre.

Référencse :

(1) Conroy T, Lancet Oncol 2014; 15: 305–14

(2) Van Hagen P, N Engl J Med 2012;366:2074-84

Radiochimiothérapie exclusive

Meng X. et al.– ASCO®2022 – Abs.#4016

Un nouvel anti-EGFR, le nimotuzumab, pourrait améliorer les résultats de la RCT exclusive dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage localement avancés non résécables.

La radio-chimiothérapie exclusive (RCT) est le traitement standard des cancers de l'œsophage localement avancés non résécables avec des résultats à long terme insatisfaisants et un taux de survie à 5 ans d'environ 30 %. Dans des essais de phase III antérieurs, la combinaison du cetuximab avec la RCT n'avait pas montré de bénéfice en survie. Le nimotuzumab (nimo), est un nouvel anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'EGFR capable d'avoir une action synergique avec la radiothérapie et ayant montré des résultats encourageants dans les cancers ORL.

L'étude NXCEL1311 est un essai randomisé de phase III mené en double aveugle chez des patients chinois recevant une RCT exclusive (paclitaxel + cisplatin + RT) combinée au nimo ou placebo pour un cancer épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable. L'objectif principal était la survie globale, et les objectifs secondaires étaient le taux de réponse objective, le taux de contrôle de la maladie (TCM) et la survie sans progression.

Parmi les 200 patients inclus (nimo =99 ; placebo=101), les résultats de l'analyse intermédiaire après un suivi médian de 6 mois ont montré :

- les taux de réponses objectives étaient de 93,8 % et 72,0 % dans le bras nimo et placebo, respectivement ;
- les taux de réponses complètes étaient de 32,5 % et 12,2 % dans le bras nimo et placebo, respectivement (p=0,002) ;
- les taux de contrôle de la maladie étaient de 98,8 % et 91,5 % dans le bras nimo et placebo, respectivement (p=0,064) ;
- les effets secondaires du nimo étaient essentiellement d'ordre hématologique mais avec un taux d'effets indésirables grades 3-4 similaires entre les 2 groupes (11,1 % *vs* 10,9 %).

Cette analyse intermédiaire a montré la faisabilité de la RCT exclusive en combinaison avec le nimotuzumab, ainsi qu'une amélioration du taux de réponse objective. Ces résultats encourageants nécessitent un suivi plus mature pour transformer l'essai avec un bénéfice en survie globale.

Cancers de l'estomac

Traitement néoadjuvant/adjuvant

FLOT +/- atezolizumab en periopératoire des adénocarcinomes gastriques : Étude DANTE

Al Batran SE et al., ASCO 2022, Abs #4003

Depuis les résultats de l'étude FLOT4 publiés dans *The Lancet* en 2019, le traitement standard des formes résécables des adénocarcinomes (adk) œsogastriques repose sur la chimiothérapie périopératoire par FLOT (1).

Par ailleurs, l'immunothérapie a démontré récemment son efficacité en première ligne de traitement des cancers œsogastriques métastatiques, et plus particulièrement pour les tumeurs avec CPS élevé (checkmate 649/ Keynote 590), et en situation adjuvante après RCT préopératoire des cancers de l'œsophage (checkmate 577).

L'étude DANTE a pour but d'évaluer l'intérêt de combiner l'immunothérapie anti-PDL1 atézolizumab (atézo) au FLOT péri-opératoire dans les formes résécables des adk œsogastriques.

Il s'agit d'une étude de phase IIb randomisée incluant des patients avec adk œsogastriques résécables (≥cT2 et/ou N+) pour recevoir un traitement par FLOT périopératoire (4 cures avant et 4 cures après) seule (bras B) ou combiné à l'atézo à 840 mg/2semaines suivi d'atézo seule à 1200 mg/3 semaines pour 8 cures (bras A). L'objectif principal est la survie sans récidive. Les objectifs secondaires sont le taux de réponse pathologique (selon la classification de Becker), le taux de résection R0, le stade pTNM et la morbidité/mortalité périopératoire.

Au total, 295 patients ont été randomisés (A=146 ; B=149). Les caractéristiques étaient bien équilibrées entre les 2 groupes avec un âge médian à 61 ans, 62 % de tumeur de la jonction, 77 % de tumeurs cT3/T4, et 78 % de tumeurs N+. A noter 23 patients MSI : 8 dans le bras A et 15 dans le B.

Le traitement était complet pour le préopératoire dans 93 % des cas, et pour le postopératoire dans 43 % des cas, sans différence entre les 2 groupes.

L'analyse intermédiaire a montré les résultats suivants :

- le taux d'effets secondaires sévères, la morbidité chirurgicale et le taux de mortalité (2,5%) étaient comparables entre les 2 groupes ;
- le taux de résection R0 était similaire (A=93 % ; B=91 %)
- en revanche, le « downsizing » était plus important dans le bras A vs B (pT0, 23 % vs 15 % ; pN0, 69 % *vs* 54 %) ;
- le taux de réponse pathologique complète (TRG1a : 24 % vs 15 %) ou quasi complète (TRG1a/b : 49 % *vs* 39 %) était meilleur dans le bras A, et était plus particulièrement corrélé au CPS et le phénotype MSI.

Les résultats de cette analyse intermédiaire montrent que l'ajout de l'atezolizumab au FLOT est faisable et permet une amélioration du « downsizing » pTNM et de la réponse pathologique. Les objectifs de cette étude sont atteints et permettent donc aux auteurs de passer en phase III. D'autres études de phase III évaluant l'intérêt de combiner l'immunothérapie à la chimiothérapie péri-opératoire sont en cours, et les résultats des analyses translationnelles seront primordiales pour identifier les patients bénéficiant le plus de ces stratégies.

Référence :

(1) Al Batran SE et al. LancetOncol2016; 17: 1697–708

Maladie avancée

Immunothérapie dans les cancers gastriques : attention au test d'immunohistochimie PD-L1 !

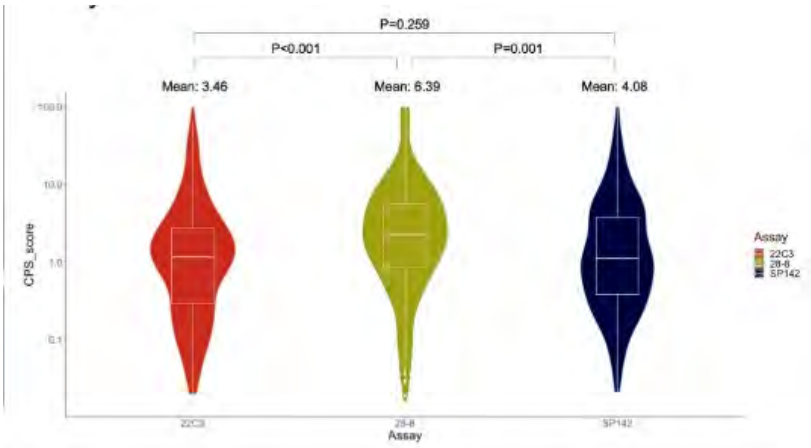
C. de la Fouchardière
Ryan Yong Kiat et al., ASCO 2022, Abs #4026

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) font désormais partie du traitement standard des patients atteints de cancers œsogastriques métastatiques PD-L1 positif. Le statut d'expression du PD-L1 évaluée par immunohistochimie (IHC) est nécessaire pour sélectionner les patients éligibles. Les critères diffèrent selon le type d'ICI (test 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA) pour le pembrolizumab (Keynote-590, Keynote-811) et le test 28-8 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA) pour le nivolumab (étude Checkmate 649). Dans cette étude, les auteurs ont étudié l'interchangeabilité entre les tests Dako 22C3, Dako 28-8 et Ventana SP-142.

L'étude monocentrique (Singapour) a évalué 362 échantillons de cancer gastrique obtenus par biopsie ou résection. 344 échantillons ont fait l'objet d'un Tissus micro Array, tandis que 18 échantillons ont été utilisés sur lames pour la validation. Les résultats ont notamment montré une hétérogénéité importante entre les 2 tests avec notamment :

- une positivité du score PD-L1 environ deux fois plus importante avec le test 28.8 qu'avec le test 22C3 ;
- un score CPS moyen obtenu avec le score 28.8 significativement plus élevé qu'avec le score 22C3 (6,39 vs 3,46) et qu'avec le SP-142 (6,39 vs 4,08).

L'évaluation du score CPS PD-L1 avec le test 28-8 entraîne 2 fois plus de positivité PD-L1 et des scores PD-L1 plus élevés par rapport à l'évaluation avec le 22C3. Cliniquement, cela pourrait conduire à un plus grand nombre de patients éligibles pour un traitement par ICI. Cette étude montre qu'il ne faut pas considérer les tests comme interchangeables. La prudence est donc de traiter les patients avec le même test que celui utilisé dans les essais cliniques.



Assay	CPS ≥1	CPS ≥5	CPS ≥10
22C3	170 (49.4%)	**46 (13.4%)**	24 (7.0%)
28-8	242 (70.3%)	**100 (29.1%)**	47 (13.7%)

Faut-il intensifier l'immunothérapie ? Résultats de l'étude DURIGAST, PRODIGE59

D. Tougeron et al., ASCO22, Abs #4036 et ESMO 2022, Abs #1240MO

Lors de la prise en charge des adénocarcinomes gastriques avancés HER 2 négatifs, l'immunothérapie par anti-PDL-1 associée à la chimiothérapie s'est montrée supérieure à la chimiothérapie seule, au moins dans le sous-groupe des tumeurs avec score CPS ≥5. Dans ces conditions, il paraissait judicieux de tenter d'améliorer les résultats en intensifiant l'immunothérapie en ajoutant un anti-CTLA 4.

Ce concept fut appliqué dans l'étude de phase 2, DURIGAST/PRODIGE 59 qui a randomisé 96 patients porteurs d'un adéno-

carcinome œsogastrique avancé en deuxième ligne thérapeutique en deux bras :

• Bras A : FOLFIRI/ Durvalumab (anti-PDL-1) ;

• Bras B : FOLFIRI/ Durvalumab / Tremelimumab (Anti-CTLA 4)

L'objectif principal était la survie sans progression à 4 mois qui devait être supérieure à 4 mois, les objectifs secondaires étaient la tolérance, la survie globale et la qualité de vie.

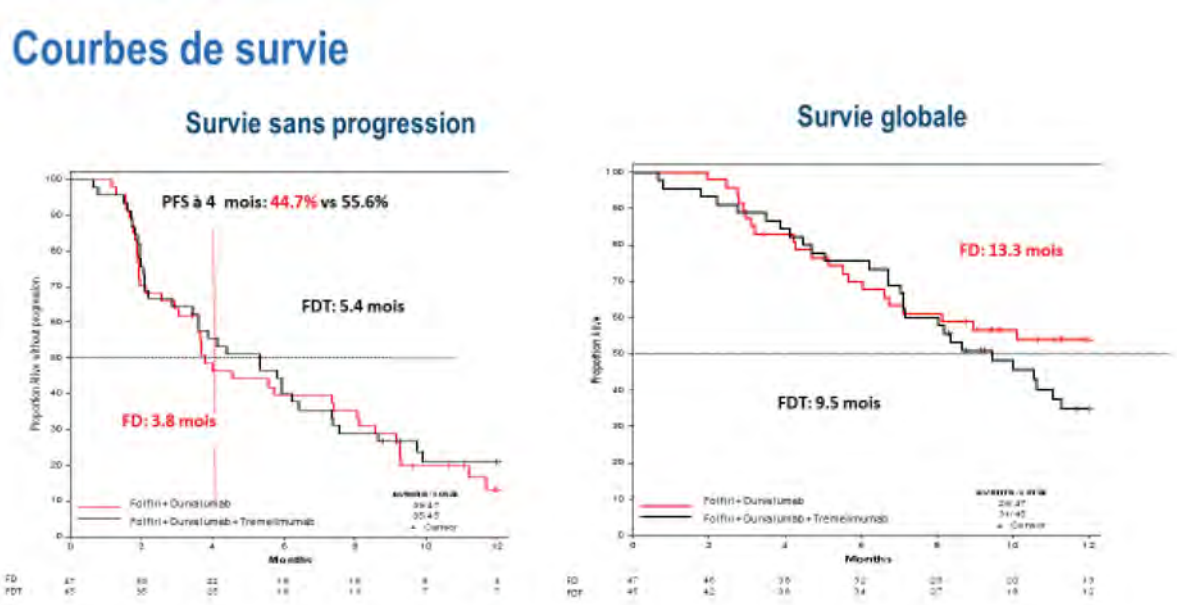
4,3 % des patients présentaient une tumeur MSI mais les données des statuts HER 2 et du score CPS n'ont pas été indiqués.

L'objectif principal n'a pas été atteint avec une PFS à 4 mois de 44,7 % et de 55,6 % respectivement dans les bras A et B avec une PFS médiane de 3,8 et 5,4 mois respectivement.

Les taux de réponse étaient comparables dans les deux bras (32,6 et 37,7 % respectivement) alors que la survie globale était de 13,3 mois dans le bras A et de 9,5 mois dans le bras B.

Il faut signaler que dans les deux bras la PFS et les survies globales enregistrées n'avaient jamais été atteintes par une chimiothérapie seule.

Bien que l'étude soit sur un plan purement statistique négative, ces résultats restent prometteurs et nous attendrons avec impatience les analyses en sous-groupes notamment selon le score CPS, et la charge mutationnelle.



Nivolumab + ipilimumab à administrer toujours en concomitant du folfox : résultats de l'étude de phase II Moonlight

S. Lorenzen et al., ESMO 2022, Abs #1203O

Le folfox + nivolumab (nivo) est désormais le traitement standard chez les patients traités pour un ADK gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) avec un score CPS ≥ 5.

Dans ce contexte, la phase II Moonlight avait comme objectif d'évaluer l'intérêt de la double immunothérapie nivo + ipilimumab (ipi) délivrée en concomitant du folfox ou en séquentiel après 3 cures de folfox seul initialement, les patients étant randomisés en 2/1. L'analyse de PD-L1 était centralisée et le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) à 6 mois.

Au total, 90 patients ont été inclus, 30 dans le bras concomitant et 60 dans le bras séquentiel comprenant 52,2 % de JOG, 28,9 % d'histologie de type intestinal et 41 % avec un PDL≥1.

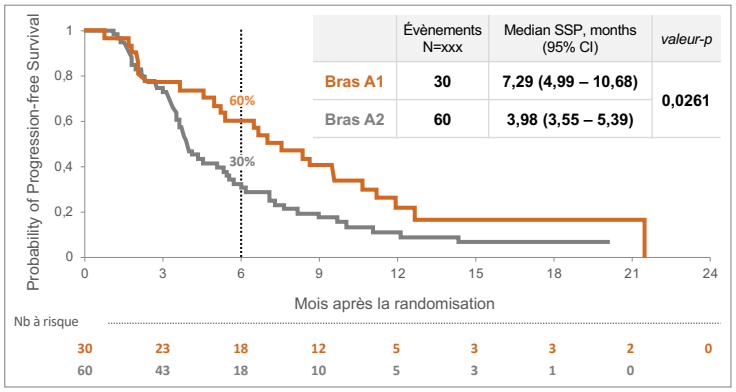
L'étude est négative avec une SSP à 6 mois de 60 % dans le bras concomitant *vs* 30 % dans le bras séquentiel p=0,012) soit une médiane de SSP de 7,29 *vs* 3,98 mois (p=0,006).

Le résultat était similaire pour la survie globale avec une médiane 10,12 mois dans le bras concomitant *vs* 7,85 mois dans le bras séquentiel.

Le taux de réponse objective était de 46,7 *vs* 30 %, respectivement. Il n'y avait pas de différence en fonction du statut PDL1.

Nivolumab + Ipilimumab en concomitant ou séquentiel du folfox dans l'ADK gastrique/JOG : phase II Moonlight

Résultats



	Évènements N=xxx	Median SSP, months (95% CI)	*valeur-p*
Bras A1	30	7,29 (4,99 – 10,68)	0,0261
Bras A2	60	3,98 (3,55 – 5,39)	

Résultats bras concomitant vs séquentiel

- SSP à 6 mois 60%*vs* 30% p=0.012
  → médiane de SSP de 7.29 *vs* 3.98 m (p=0.006).
- Résultats similaire pour la SG
  → médiane 10.12 m *vs* 7.85 m
  → Taux RO : 46.7 *vs* 30%.
  → Pas d'impact en fonction du statut PDL1.

Etude négative
Folfox-nivo : standard en L1 de l'ADK gastrique/JOG avancé, HER2- et CPS PDL1 ≥ 5

L'association séquentielle du folfox avec le nivo + ipi n'est pas pertinente, le folfox-nivo restant le standard en première ligne de l'ADK œsogastrique avancé, HER2- et CPS PDL1 ≥ 5.

Cancer gastrique avancé HER 2 +, Trastuzumab-deruxtecan, un espoir confirmé, résultats de l'étude DESTINY Gastric02

GY. Ku et al., ESMO 2022, Abs. #1205MO

Chez les patients avec cancer gastrique avancé HER2 positif en échec d'une chimiothérapie à base de trastuzumab, plusieurs études avaient échoué à montrer l'intérêt d'un agent anti-HER2 jusqu'à l'essai de phase II asiatique DESTINY-Gastric01 montrant une amélioration significative de la survie globale (SG), de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse avec le Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) (anticorps anti-HER2 conjugué à un inhibiteur de topo-isomérase 1) comparé à une chimiothérapie par taxane ou irinotecan au-delà de la 2e ligne (1).

L'étude DESTINY-Gastric02 est la première a évalué le T-DXd en population non asiatique en 2e ligne dans ce contexte. Il s'agit d'une phase II monobras ayant inclus 79 patients provenant de l'Union européenne ou d'Amérique du Nord. Les premiers résultats très prometteurs en termes de réponse objective (objectif principal) et SSP avaient été présentés à l'ESMO l'année dernière (2).

La communication orale de ce jour rapporte les résultats actualisés (suivi médian de 10 mois) et, pour la première fois, les données de survie globale (SG) qui confirment clairement l'intérêt de cette molécule avec un taux de réponse objective de 41,8 %, une durée de réponse de 8,1 mois, une médiane de SSP de 5,6 mois et de SG de 12,1 mois. Le taux de toxicité grade ≥3 était de 24 % (essentiellement digestifs et hématologiques) et il a été observé 8 % de pneumopathie interstitielle tous grades, ayant conduit au décès chez 2 patients. Enfin, la qualité de vie était maintenue au cours du traitement.

Pour finir, des résultats très encourageants sont en cours de validation par l'essai international de phase III DESTINY-Gastric04 (NCT04704934).

Références :

(1) Shitara K, et al. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430

(2) Van Cutsem et al., ESMO 2021, Abs #LBA55

Intérêt des CAR-T cells dirigées contre la CLDN18.2 (CT041) dans les adénocarcinomes avancés de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne CLDN18.2+

Qi C. et al., ASCO 2022, Abs #4017

La Claudine 18.2 (CLDN18.2) présente dans les jonctions serrées de la muqueuse gastrique est une cible thérapeutique prometteuse car exprimée dans 40 % des cas.

Plusieurs thérapies en cours de développement ciblent la Claudine 18.2 dont le zolbetuximab (IMAB362) évalué dans 2 études de phase III (SPOTLIGHT (NCT03504397) et GLOW (NCT03653507)) en association avec du FOLFOX/CAPOX. Le CT041, CAR-T ciblant la Claudine 18.2, a montré une activité antitumorale prometteuse en préclinique (Hua J. J Natl *Cancer Inst.* 2019) et dans une étude de phase I (toutes tumeurs) présentée au congrès de l'ESMO 2021 (Qi C. *Ann. Oncol* 2021). CT041 avait montré une tolérance acceptable et présentait une efficacité encourageante chez les patients précédemment traités pour un adénocarcinome œsogastrique avancé CLDN18.2-positif. Sont rapportées ici les données préliminaires de sécurité et d'efficacité du CT041 chez des patients atteints de cancer G/JOG dans une étude de phase Ib/II (CT041-ST-01, NCT04581473).

Au total, 14 patients atteints de cancer du G/JOG ont été inclus dans cette étude. Ils avaient un âge médian de 44,5 ans (23-71). Les patients étaient lourdement prétraités (100 % ≥2 lignes) avec plus de 3 sites métastatiques dans la majorité des cas (57,1 %) et une carcinose péritonéale (92,9 %) et 64,3 % avaient un carcinome à cellules indépendantes.

L'analyse a montré les résultats suivants :

- 57,1 % et 14,3 % des patients traités ont présenté une réponse partielle et une stabilité, respectivement. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 5,6 mois (95%CI 1,9-7,4) et 10,8 mois (95 %CI 5,1-NE), respectivement ;
- des effets indésirables hématologiques à type de lymphodéplétion ont été retrouvés ;
- aucune toxicité limitante (DLT) ni aucun décès lié au traitement a été observés. La plupart des CRS (cytokin release syndrom) étaient de grade 1 ou 2, et un seul patient a présenté un CRS de grade 4 d'évolution favorable.

Ces résultats confirment les premières données obtenues avec le CT041 en termes de profil de tolérance et d'efficacité dans les adénocarcinomes œsogastriques avancés prétraités CLDN18.2-positif.

Néanmoins, le nombre de patients reste faible et ces résultats ont besoin d'être confirmés sur un plus grand nombre et avec un suivi prolongé.

Premiers résultats de l'étude randomisée K-Umbrella testant un traitement de 2ème ligne biologiquement guidé dans le cancer gastrique

Sun Young Rha et al., ASCO 2022, Abs #4001

Si de nombreuses altérations moléculaires ont été identifiées dans les adénocarcinomes (ADK) gastriques, seule l'immunothérapie guidée par l'évaluation de PDL1 ou du statut dMMR/MSI a démontré son intérêt chez les patients traités pour un ADK gastrique avancé HER2-.

Dans ce contexte, cette étude coréenne, construite comme un essai « parapluie », a évalué différents traitements guidés selon des altérations somatiques en comparaison à un traitement standard par paclitaxel +/-ramucirumab. La détection des anomalies était centralisée par immunohistochimie (IHC) et hybridation in situ (HIS). Les patients ont été randomisés dans un groupe « biomarqueur » vs traitement standard (R 4/1). Quatre cohortes étaient prédéfinies dans le groupe biomarqueur, les patients étant traités par du paclitaxel hebdomadaire en combinaison avec un agent ciblé spécifique :

1. cohorte EGFR (surexpression EGFR 2+/3+) inhibiteur pan-ERBB (afatinib), 2. cohorte PTEN (perte de PTEN) (H-score <100) inhibiteur PIK3Cβ (GSK2636771),

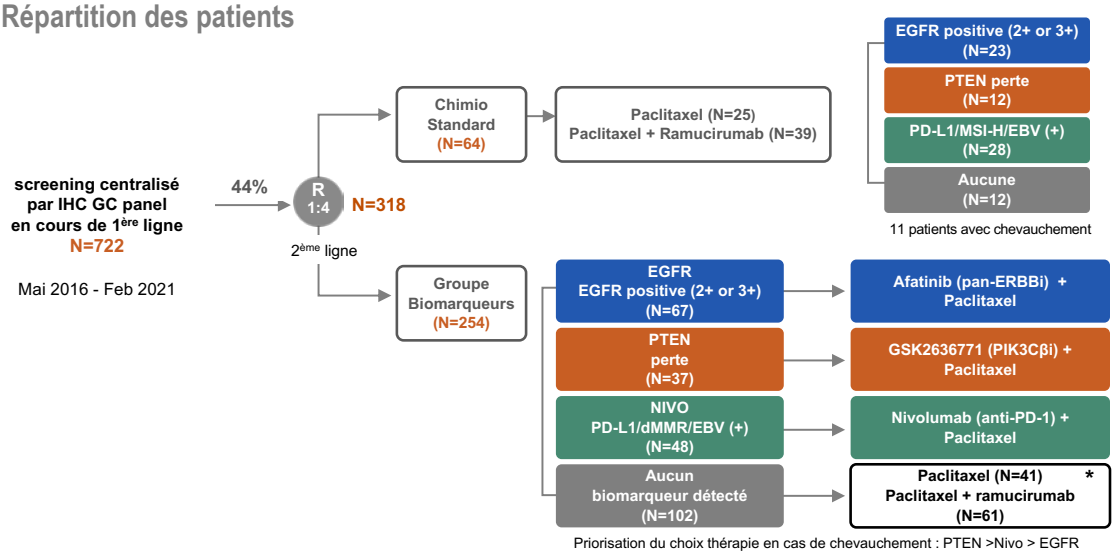
3. cohorte NIVOLUMAB (PD-L1+, dMMR/MSI-high, ou EBV induit) nivolumab),

4. cohorte NONE, absence de biomarqueur détecté avec des patients alors traités par paclitaxel +/- ramucirumab.

La priorisation des anomalies était donnée à PTEN, puis au NIVOLUMAB puis à EGFR.

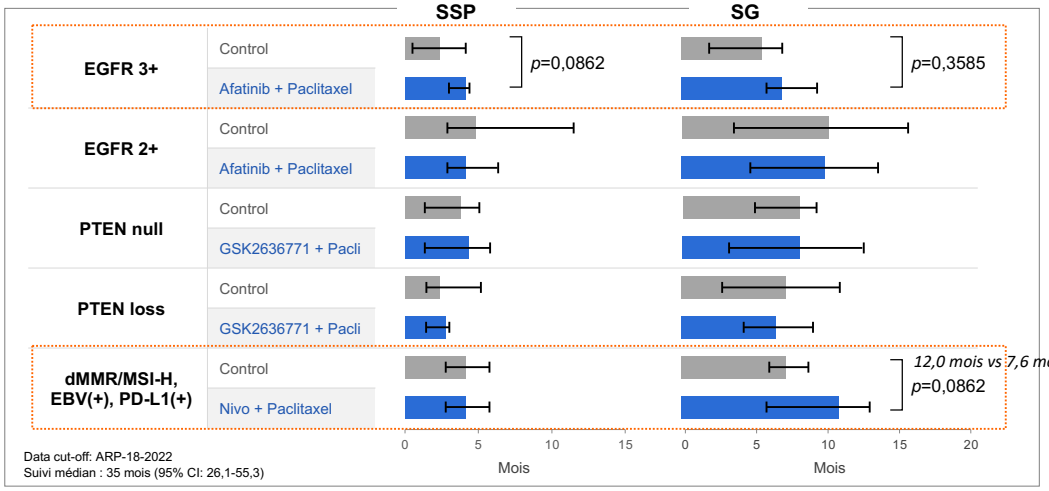
Le critère d'évaluation principal était la SSP.

Répartition des patients



* Le traitement de 2e ligne standard a changé en Corée en 2018 avec approbation du ramucirumab en combinaison au paclitaxel.

Comparaison au sein de chaque sous-groupe de marqueurs (traitement ciblée vs SOC) :



Entre février 2016 et février 2021, 722 patients porteurs d'un ADK gastrique HER2- ont fait l'objet d'une analyse centralisée pour les biomarqueurs. Au total, 329 patients ont été inclus et randomisés dans le groupe contrôle (n=64) ou le groupe biomarqueur (n=254).

Le suivi médian a été de 35 mois (IC95 % 26,1-55,3). On retient de cette étude :

• pas de différence en survie sans progression (3,7 mois *vs* 4,1 mois) et survie globale (8,5 mois *vs* 8,7 mois) entre le groupe guidé par les biomarqueurs et le groupe contrôle ;

• la perte de PTEN et l'hyper-expression d'EGFR (3+) ont été identifiées comme des marqueurs de mauvais pronostic ;

• la combinaison afatinib + paclitaxel était associée à des résultats encourageants chez les patients avec un ADK EGFR surexprimé (3+) ;

• dans la cohorte des patients présentant des biomarqueurs prédictifs d'une sensibilité à l'immunothérapie (EBV+ ou MSI-H/dMMR, ou PD-L1≥1) (35,3 % du bras biomarqueur) le nivolumab en combinaison avec le paclitaxel a montré un avantage durable en survie globale (Survie globale médiane 12,0 mois *vs* 7,6 mois, P=0,0862) par rapport au traitement standard.

Si cette étude présente un design innovant, elle est négative sans bénéfice en survie du traitement biologiquement guidé par rapport à l'approche standard. L'étude K-Umbrella GC-2 basée sur les biomarqueurs identifiés par génotypage tumoral (NGS) permettra peut-être d'identifier des altérations dont le ciblage aura un impact plus pertinent sur la survie des patients.

Carcinomes hépatocellulaires

Traitement des formes localisées

Chirurgie ou radiofréquence dans le carcinome hépatocellulaire ? Lequel privilégier ?

Tatsuya Yamashitae et al., ASCO 2022, Abs 4095

L'étude SURF-Cohort Trial est un essai non randomisé et contrôlé visant à évaluer l'efficacité de la chirurgie par rapport au traitement par radiofréquence hépatique (RFH) dans les petits carcinomes hépatocellulaires (≤ 3 nodules ; ≤ 3 cm) sur la survie globale.

Le traitement des petits carcinomes hépatocellulaires (CHC) (≤ 3 nodules ; ≤ 3 cm) a pour objectif d'être curatif et dans cette logique la chirurgie s'est, depuis le début, positionnée comme le traitement de référence. Le taux de récidive (ou de nouveau CHC) est élevé et ainsi depuis plusieurs années est discuté un traitement conservateur de type RFH. C'est dans ce contexte qu'a été réalisé l'essai SURF-Cohort dans 49 centres Japonais. Les critères d'inclusion étaient un âge de 29 à 79 ans, un score de Child-Pugh ≤ 7, un diamètre de CHC le plus grand ≤ 3 cm et ≤ 3 nodules. Pour tous les patients, les chirurgiens hépatiques et les hépatologues qui pratiquent la RFH ont confirmé qu'ils peuvent être traités indifféremment par une des deux techniques. Les critères d'évaluation principaux étaient la survie sans récidive et la survie globale. Une analyse pondérée de probabilité inverse du traitement (IPTW) a été utilisée pour équilibrer les caractéristiques des groupes.

Entre 2009 à 2015, 782 patients ont été inclus dans cette étude. Après exclusion des patients inéligibles, les groupes chirurgie et RFH comprenaient 382 et 371 patients, respectivement. Le taux de plaquettes médian était significativement supérieur dans le groupe chirurgie (137 $x10^3$) que dans le groupe RFH (115 $x10^3$; P< 0,01). De même, le plus grand diamètre médian du CHC était significativement plus grand dans le groupe chirurgie (2,0 cm) que dans le groupe RFH (1,8 cm, P< 0,01).

Le suivi médian était de 6,8 et 6,7 ans dans le groupe chirurgie et RFH, respectivement. La survie globale à 5 ans, ajustée à l'IPTW ne différait pas significativement entre le groupe chirurgie et le groupe RFH (79,7 % vs 79,3 % ; HR 0,98 ; IC 95 % 0,75-1,30 ; P= 0,906). La survie sans récidive à 5 ans ne différait pas significativement entre le groupe chirurgie et le groupe RFH (44,6 % vs 39,3 % ; HR 0,86 ; 95 % CI 0,71-1,06 ; P= 0,155).

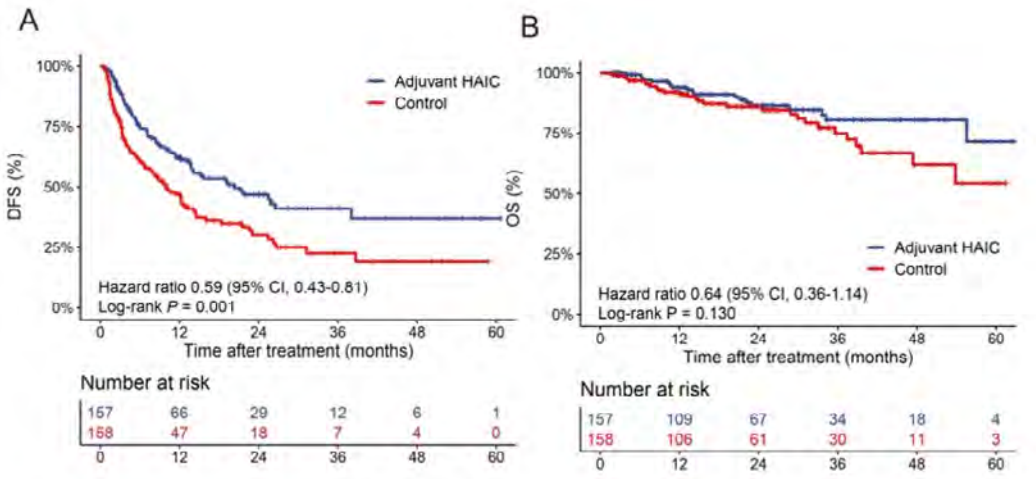
Au total, l'essai SURF-Cohort n'identifie pas de supériorité d'une technique par rapport à une autre en terme de survie globale et de survie sans récidive pour le traitement d'un CHC de stade précoce (≤ 3 cm et 3 nodules). Radiofréquence *versus* chirurgie, privilégiez la compétence locale.

Traitement adjuvant post-opératoire

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique pourrait-elle avoir une place en situation adjuvante dans le CHC ?

Li et al, ASCO 2022, Abs 4013

L'année dernière, des essais randomisés asiatiques avaient démontré l'intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) dans plusieurs situations : (i) néo-adjuvante dans les tumeurs à haut risque de récidive, (ii) *versus* chimioembolisation dans les tumeurs de plus de 5 cm, et (iii) *versus* sorafenib dans le CHC avancé. Cette année, la situation adjuvante est également étudiée.



Figures : Survie sans récidive (A) et survie globale (B) dans l'essai de phase 3 comparant chimiothérapie intra-artérielle hépatique adjuvante à surveillance dans le CHC avec invasion microvasculaire.

Dans cette étude de phase III, des patients opérés d'un CHC avec invasion vasculaire microscopique sur la pièce opératoire ont été randomisés entre CIAH adjuvante par 1 à 2 cycles de FOLFOX *vs* surveillance. 315 patients ont été inclus dans 5 centres chinois. L'objectif principal était la survie sans récidive (SSR).

L'étude est clairement positive, avec une SSR médiane de 27,0 mois (IC95%, 17,0-37,0) *vs* 11,3 mois (IC95%, 7,9-14,7), et un Hazard Ratio (HR) de 0,59 (IC95% : 0,43-0,81), p=0,001. L'étude n'était pas dimensionnée pour la survie globale, et le suivi encore un peu court ne montre pas de différence significative, même si une tendance pourrait se dessiner après 36 mois (HR=0,64 [IC95% : 0,36-1,14], p=0,13).

Cette étude est une nouvelle démonstration asiatique de l'activité de la CIAH dans le CHC. Cependant il faut vérifier les résultats dans une population occidentale, où les causes de CHC et les fonctions hépatiques sont différentes.

Traitement des formes avancées

CHC avancés : un ant-PD1, le tislelizumab, en monothérapie en première ligne

Qin. S et al.– ASCO®2022 – LBA.#36 – Rédacteur : Romain Coriat

Il s'agit de l'analyse finale de l'étude RATIONALE-301 (phase III randomisée).

Le tislelizumab (TIS), un anticorps monoclonal anti-PD-1, a démontré des réponses durables et a été bien toléré en monothérapie en L2 chez des patients pris en charge pour un CHC avancé (Ducreux *et al*, 2021).

Le tislelizumab a été évalué contre le sorafenib (SOR) dans l'étude phase III randomisée RATIONALE-301 en L1 chez des patients atteints d'un CHC avancés et naïfs de traitement systémique.

Au total 674 patients ont été randomisés et traités soit par TIS (200 mg IV toutes les 3 semaines ; n=342) soit par SOR (400 mg PO deux fois par jour ; n=332) jusqu'à la progression ou toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (non-infériorité).

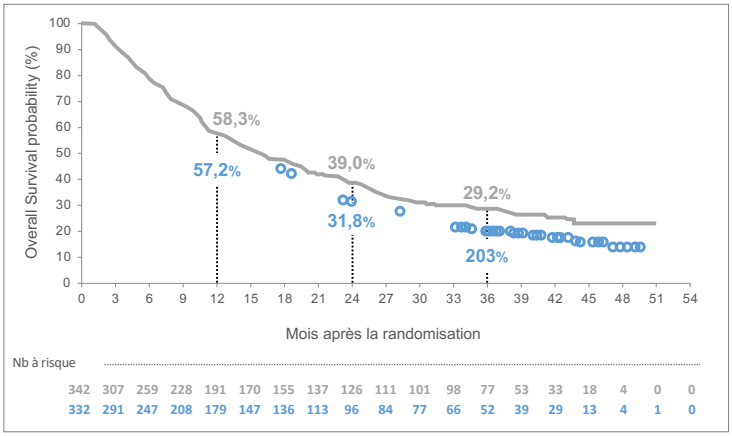
Lors de l'analyse finale, le critère principal de survie globale a été atteint (non-infériorité) (15,9 mois avec le TIS *vs* 14,1 mois avec le SOR ; HR : 0,85). Le TIS a été associé à un taux de réponse objective plus élevé (14,3 % vs 5,4 %) et à des réponses plus durables (mDoR : 36,1 mo vs 11,0 mois) par rapport au SOR.

La survie sans progression médiane avec le TIS était de 2,2 mois et de 3,6 mois avec le SOR. Les taux d'incidence des événements indésirables de grade 3 étaient de 48,2 % *vs* 65,4 % dans le groupe TIS et SOR, respectivement. Les taux des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement étaient plus faibles avec le TIS qu'avec le SOR (10,9 % *vs* 18,5 %).

Le traitement en monothérapie par une immunothérapie de type TIS a ainsi démontré son efficacité dans le CHC avancé en L1 et une non-infériorité par rapport au SOR en L1 dans le CHC avancé.

RATIONALE-301: Survie globale

- Tislelizumab présente une non infériorité par rapport au Sorafenib
- Tislelizumab NE présente PAS de supériorité par rapport au Sorafenib



	Évènements N(%)	SG médiane, mois (95,003% CI)	HR (95% CI)	*valeur-p*
Tislelizumab N = 342	242 (70,8)	15,9 (13,2 – 19,7)	0,85 (0,712 – 1,019)	0,0398
Sorafenib N = 332	255 (76,8)	14,1 (12,6 – 17,4)		

RATIONALE-301

Phase 3 randomisée multicentrique

Critères d'inclusion

- CHC confirmé histologiquement
- Patients naifs de traitement systémique
- BCLC Stage B ou C
- Child-Pugh A
- ≥1 lesion mesurable selon RECIST v1.1
- ECOG PS ≤1
- Absence de thrombus tumoral obstruant la veine porte et la veine cave inférieure

R 1:1

- Tislelizumab 200 mg IV toutes les 3 sem
- Sorafenib 400 mg X 2 par jour

Treatment jusqu'à progression ou toxicité intolérable

Stratification sur :

- Invasion macrovasculaire (present vs absent)
- Envahissement Extrahepatique (present vs absent)
- ECOG PS (0 vs 1)
- Etiologie (HCV vs les autres)
- Zone Géographique (Asie à l'exclusion du Japon vs =Japan vs reste du monde)

Objectif primaire :

SG en ITT

Objectifs secondaire :

- Taux de réponse objective (ORR)
- SSP
- Profondeur de la réponse selon RECIST v1.1 par relecture centralisée en aveugle (DoR) by BIRC per RECIST v1.1

Le pembrolizumab échoue en première ligne

Finn RS. et al.– ESMO 2022 – LBA.#34

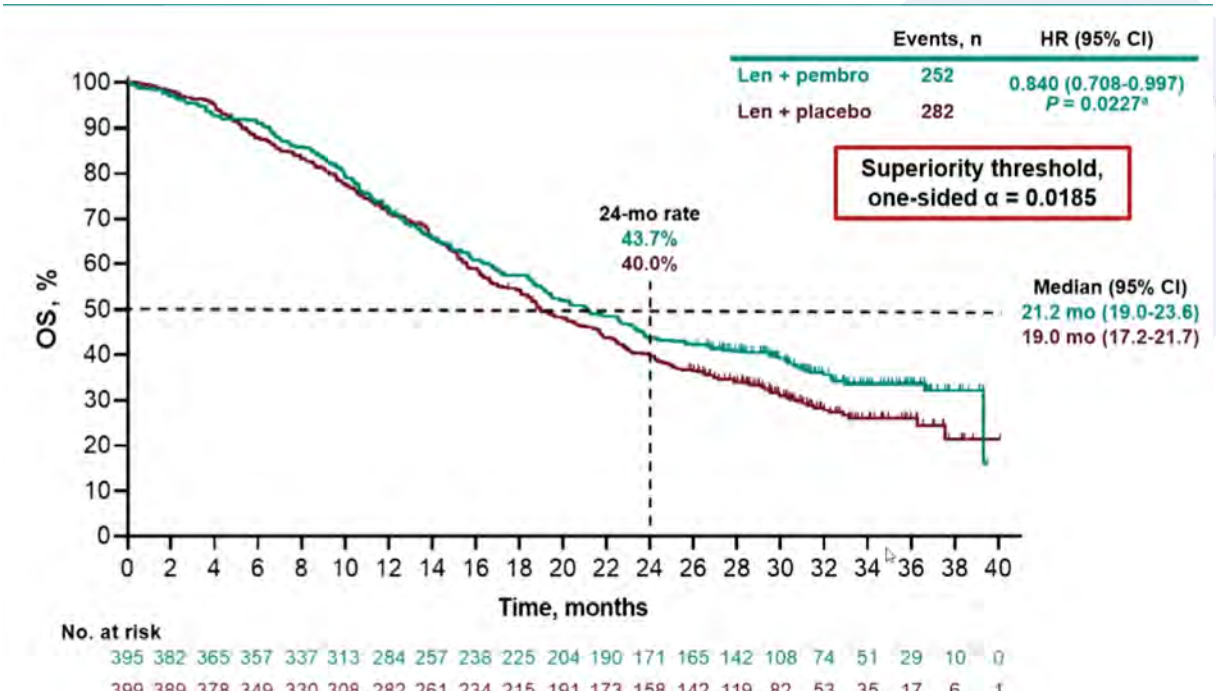
Résultats de l'étude de phase III LEAP-002 : lenvatinib plus pembrolizumab *versus* lenvatinib en L1 dans le CHC avancé.

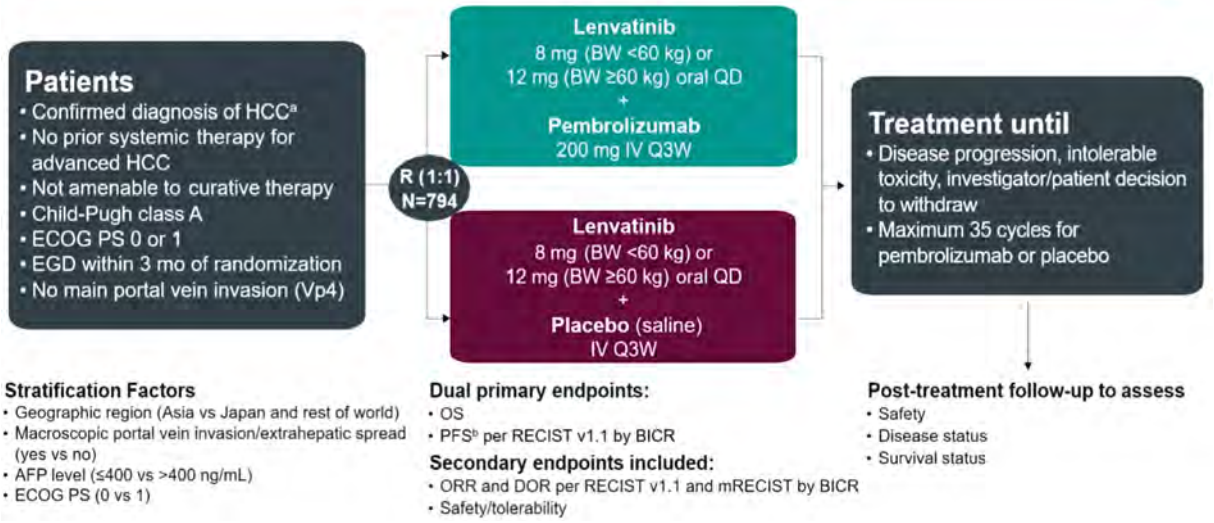
L'étude REFLECT avait montré la non-infériorité du lenvatinib sur le sorafenib en L1 dans le CHC avancé. L'essai LEAP-002 est une phase III randomisée qui a évalué l'efficacité et l'association du lenvatinib + pembrolizumab par rapport au lenvatinib seul en L1 dans le CHC avancé.

L'étude a inclus 794 patients en randomisation 1:1. La bithérapie avec le pembrolizumab devait pour être supérieure avoir un p<0.0185 pour la survie globale. Cet objectif n'a pas été atteint avec un HR à 0.84 et un p= 0.0227. La survie médiane globale était cependant de 21,2 mois *versus* 19,0 mois dans le groupe lenvatinib seul. La survie sans progression était identique dans les 2 groupes.

Ainsi l'étude est négative et ne confirme pas l'intérêt d'ajouter en L1 du pembrolizumab à un inhibiteur de tyrosine kinase.

En revanche il faut noter que la survie globale du lenvatinib seul (19 mois), est supérieure à celle retrouvée dans l'étude REFLECT (13,6 mois).





Camrelizumab plus rivoceranib en L1 du CHC avancé : un nouveau doublet prometteur

Shukui Q. et al.– ASCO®2022 – LBA.#35

L'association atezolizumab (ATEZO) + bevacizumab (BEVA) est actuellement le traitement systémique standard de première ligne dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. En effet, l'essai IMBRAVE 150 a démontré l'efficacité de cette association par rapport au sorafenib (S) en survie globale (SG : 19.2 *vs* 13.4 mois), survie sans progression (SSP : 6.9 *vs* 4.3 mois) et sur le taux de réponse (30 % *vs* 11) (*N Engl J Med 2020;382:1894–1905*).

C'est dans ce contexte qu'ont été communiqués les résultats d'une étude de phase III chinoise sur une nouvelle association camrelizumab (C, antiPD1) plus rivoceranib (R, anti-VEGFR-2) comparée au sorafenib (S) en L1 du CHC.

Les patients étaient randomisés en 1 :1 avec des critères de stratification basés sur :

- thrombose porte ;
- atteinte extra-hépatique ;
- origine géographique ;
- taux AFP < ou ≥ 400 ;

• avec la SSP comme critère principal.

Au total, 543 patients ont été inclus, d'origine asiatique dans 82,7 % des cas et comprenant une majorité d'hépatopathie VHB (74 % des cas).

Les résultats ont montré :

• Avec un suivi médian de 7.8 mois, l'étude est positive avec une médiane de SSP de 5.6 mois dans le bras C + R *vs* 3.7 mois dans le bras S (HR 0.52, p<0.0001).

• La survie globale était également augmentée dans le bras C + R (médiane 22,1 *vs* 15,2 mois, HR 0,62, p<0,0001).

• Ainsi que le taux de réponse objective (25,4 *vs* 5,9 %).

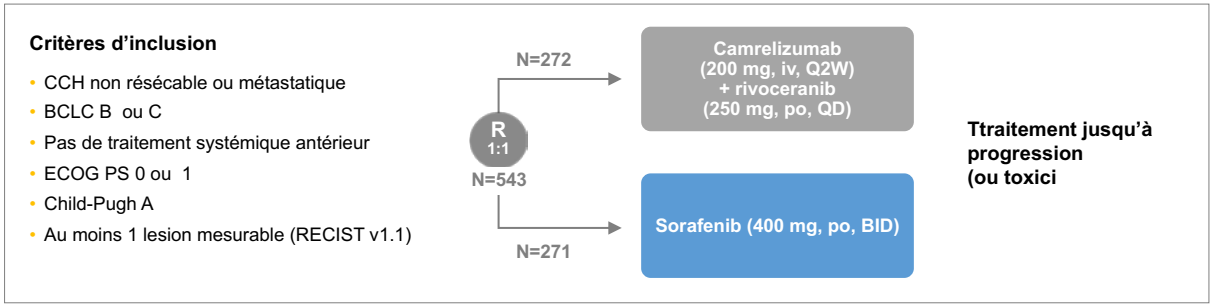
• Le bénéfice était observé dans l'ensemble des sous-groupes et en particulier selon l'étiologie virale ou non virale.

• Des effets secondaires de grade ≥ 3 ont été observés dans 80,9 % des cas dans le groupe C + R *vs* 52,4 % avec le S avec notamment 33,1 % de toxicité hépatique grade 3 et + et 24,5 % d'arrêt du traitement. Un décès toxique a été observé dans chaque bras.

Conclusion : L'étude est positive sur l'ensemble des critères et démontre l'intérêt de la double association camrelizumab + rivoceranib en L1 du CHC avancé. Si les résultats sont prometteurs et montrent l'intérêt potentiel d'un anti-angiogénique oral dans cette situation, des études complémentaires en population non asiatique sont nécessaires.

Camrelizumab plus rivoceranib en L1 du CHC avancé

Design



Critères de stratification :
- Invasion vx et/ou atteinte extra-hep. (O vs N)
- Région géographique (Asie vs le reste)
- AFP (<400 vs ≥400 ng/mL)

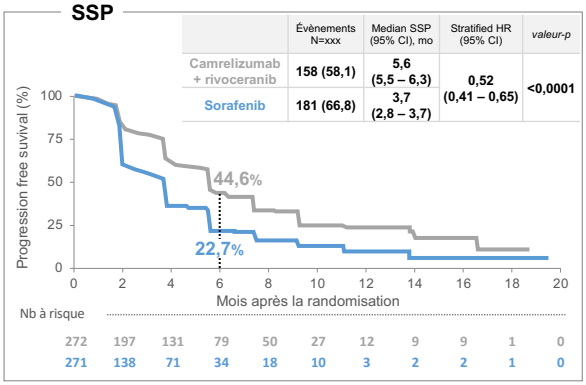
Objectifs primaires :
- SSP[2]
- SG

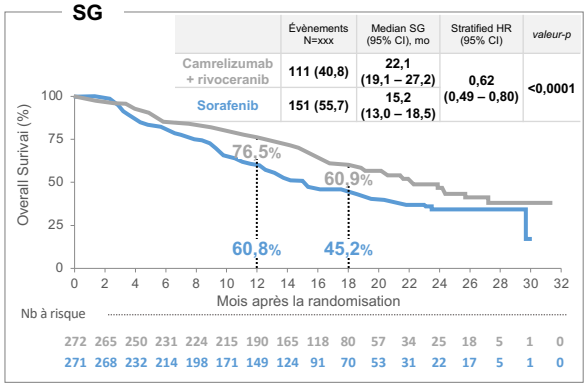
Objectif secondaire :
- RO[2]

[1] Treatment beyond progression allowed if there was evidence of clinical benefits per investigator. [2] By BIRC per RECIST v1.1. AFP = alpha-fetoprotein; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; BIRC = blinded independent review committee; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EHS = extrahepatic spread; MVI = macrovascular invasion

Camrelizumab plus rivoceranib en L1 du CHC avancé

Résultat : survie, réponse et tolérance





- Réponse objective (C+R)
  → 25.4 *vs* 5.9%
- Effets secondaires de grade ≥ 3 (C+R vs S)
  → 80.9% *vs* 52.4%
  → 33.1% de tox hépatiques; 24.5% d'arrêt du
  → Un décès toxique dans chaque bras

Cancers du pancréas

Traitement néoadjuvant

Folfirinox en néoadjuvant dans les ADK du pancréas : essai PANACHE

Schwarz D. et al.–ASCO®202 – Abs.#4134

Si la chirurgie première reste le standard chez les patients présentant un adénocarcinome (ADK) du pancréas, la place du traitement néo-adjuvant et du folfirinox en particulier est largement débattu sans preuve formelle de son intérêt à ce jour.

L'étude française PANACHE est une phase II randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la chimiothérapie préopératoire chez les patients présentant un ADK du pancréas jugé résécable. Les patients étaient randomisés en 2 :2 :1 selon 3 bras : CT par folfirinox (bras A, 4 cycles), une CT par folfox (bras B, 4 cycles) ou le bras de référence chirurgie (bras C). L'objectif principal était un co-critère associant la survie à 1 an de 85% et un taux de réalisation de la séquence de traitement chez au moins 75 % des patients (au moins de 2 cycles de CT et chirurgie dans les bras CT et la chirurgie avec au moins 4 cycles de CT adjuvante dans le bras résection d'emblée). Une analyse intermédiaire de la survie à 1 an était planifiée sur les 27 premiers patients évaluables dans chaque bras de CT.

Au total 153 patients ont été randomisés dont 146 évaluables, 70 dans le bras A, 50 dans le bras B et 26 dans le bras C chirurgie. Sur la base d'un suivi médian de 25,6, 33 et 30,9 mois dans chaque groupe, les principaux résultats présentés ont montré :

- Un taux de réalisation des 4 cycles de la CT néo-adjuvante de 88.6% et de 84% pour le bras folfirinox et folfox, respectivement.
- Une réduction de la dose de chimiothérapie de 52 % et de 24 % pour le bras folfirinox et folfox, respectivement.
- Un taux de résection de 74 %, 68 %, et 81 % pour le bras folfirinox, folfox et chirurgie, respectivement.
- Une CT adjuvante a été débutée chez 88,4 %, 91 % et 85,7 % des patients du bras folfirinox, folfox et chirurgie, respectivement.
- Une survie à 1 an de seulement 71,6 % avec le folfox entrainant l'arrêt de ce bras de traitement lors de l'analyse intermédiaire.

Les survies globales à 1 an étaient de 84,1 % et 80,8 % pour le bras folfirinox et chirurgie d'emblée, respectivement.

Les survies globales médianes étaient de 30,6 mois et non atteinte pour le bras folfirinox et chirurgie d'emblée, respectivement.

Un temps médian sans évènements (complications, symptômes, progression, décès) de 12,4 mois et 9,2 mois dans le bras folfirinox et chirurgie, respectivement.

Conclusion : La CT néo-adjuvante par folfirinox est faisable avec une survie à 1 an de 85 %. Des résultats complémentaires (histologie, SSR) sont en attentes et devraient permettre de mieux préciser le rôle du folfirinox en préopératoire chez les patients traités pour un ADK du pancréas résécable.

Traitement des formes localement avancées

Étude PRODIGE 29-NEOPAN : Le folfirinox supérieur à la gemcitabine en survie sans progression mais non en survie globale

Ducreux M et al. ESMO 2022 Abs. # 1296MO

Le folfirinox est le standard thérapeutique de première ligne des cancers du pancréas métastatiques depuis la démonstration de sa supériorité sur la Gemcitabine dans l'étude PRODIGE 4 (1). L'étude PRODIGE 29-NEOPAN avait pour objectif de démontrer que le folfirinox améliorait également le pronostic des tumeurs localement avancées non résécables, qui représentent environ 30 % des cancers du pancréas au diagnostic et pour lesquelles la gemcitabine restait le traitement de référence depuis l'étude princeps de Burris qui incluait des tumeurs métastatiques ou localement avancées (2).

Cette étude randomisée de phase III française a randomisé 171 patients entre un traitement de 1re ligne par gemcitabine (n =86) ou folfirinox modifié (n=85) pendant 6 mois, avec ensuite, en cas de contrôle tumoral, une prise en charge laissée au choix de l'investigateur (pause, chimiothérapie d'entretien, radio(chimio)thérapie, chirurgie).

Les résultats ont montré :

- L'étude a atteint son objectif principal en montrant, après un suivi médian de 41 mois, une amélioration significative de la survie sans progression dans le bras Folfirinox (9,7 mois vs 7,5 mois ; p=0,03).
- Il n'y avait toutefois pas de bénéfice en termes de survie globale (figure 1) malgré une proportion plus importante de patients dans le bras folfirinox qui ont reçu une chimiothérapie d'entretien et qui ont pu accéder à un traitement local de type radiothérapie ou radiochimiothérapie avant progression et une proportion plus importante qui ont pu recevoir une chimiothérapie de 2ème ligne après progression.
- Le taux de chirurgie pancréatique secondaire était, quant à lui, très faible et similaire (n=3) dans les 2 bras.
- La tolérance au folfirinox modifié était peu différente de celle de la gemcitabine, avec cependant un peu plus de toxicités de grade 3 (86 % vs 71 %), notamment concernant les nausées, les vomissements et la fatigue.

Au total, cette étude est positive mais soulève des questions quant à l'absence de bénéfice en survie globale qui pourrait s'expliquer, en partie, par le recours fréquent en 2e ligne à du folfirinox démontré efficace sur la maladie métastatique dans le bras gemcitabine. En attendant les résultats de qualité de vie qui seront importants à prendre en considération, cette étude positionne le folfirinox comme une option thérapeutique dans les cancers du pancréas localement avancés.

Références :

(1) Conroy T *et al.* New Engl J Med 2011

(2) Burris *et al.* J Clin Oncol 1997

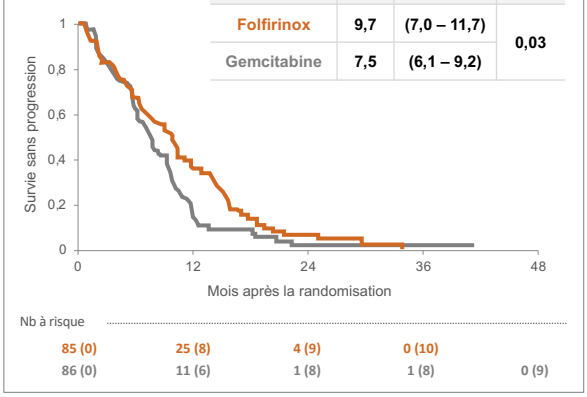
NEOPAN

Résultats de survie

Suivi médian : 41,1 mois

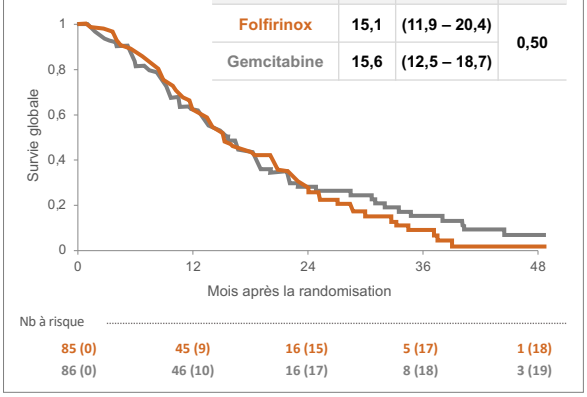
Survie sans progression

	Median	CI	*valeur-p*
Folfirinox	9,7	(7,0 – 11,7)	0,03
Gemcitabine	7,5	(6,1 – 9,2)	



Survie globale

	Median	CI	*valeur-p*
Folfirinox	15,1	(11,9 – 20,4)	0,50
Gemcitabine	15,6	(12,5 – 18,7)	



La radiochimiothérapie après chimiothérapie (CT) d'induction pour cancers du pancréas localement avancés

Fietkau et al, abstract 4022, ASCO 2022

L'intérêt de la radio-chimiothérapie (RCT) après chimiothérapie (CT) d'induction n'est pas clairement démontré chez les patients traités pour un adénocarcinome (ADK) du pancréas localement avancé. Bien que négative en survie globale, l'étude LAP-07 avait cependant montré une amélioration significative du contrôle locale chez les patients traités par CT puis RCT par rapport à ceux traités par CT seule (Hammel P, JAMA 2016).

L'étude CONKO-007 est une phase III randomisée ayant inclus des patients avec un ADK du pancréas localement avancé. Après une CT d'induction de 3 mois (gemcitabine ou folfirinox), les patients sans progression étaient randomisés entre poursuite de la CT *vs* une RCT concomitante (50,5 Gy + gemcitabine).

L'objectif principal était initialement la survie globale et a été remplacé secondairement par le taux de résection R0 en raison d'un recrutement insuffisant.

Un total de 495 patients a été inclus dans cette étude. La CT d'induction reposait sur du folfirinox (n=402) ou de la gemcitabine (n=93). Un total de 336 patients sans progression ont été ensuite randomisés, 167 dans le bras CT et 169 dans le bras RCT.

Les résultats ont notamment montré :

- Un taux de résection R0 dans la population randomisée de 18 % dans le bras CT *vs* 25 % dans le bras RCT (p=0,11).
- Une chirurgie secondaire chez 36 % des patients dans le bras CT et 37 % dans le bras RCT dont 50 % et 69 % résection R0 (p=0.0418). le taux de marge négative était de 25% et 17% (p=0.0348), respectivement au sein des patients opérés dans les 2 bras.
- Il n'y avait pas de différence en termes de survie sans progression (médiane de 8 *vs* 9 mois) et de survie globale (médiane de 15 mois *vs* 15 mois) entre les bras sur l'ensemble de la population.
- Au sein des patients opérés, aucune différence en survie n'a été observée en fonction du bras de traitement.

Conclusion : l'étude est négative sans amélioration du taux de résection R0 et de la survie entre la RCT après CT d'induction par rapport à la CT seule. A ce stade la CT reste le standard chez les patients traités pour un ADK du pancréas localement avancé. L'essai NEOPAN-PRODIGE 29, clos aux inclusions, apportera peut-être de nouvelles données dans cette situation.

Cancers du pancréas métastatique

AVENGER500 : L'attaque de la mitochondrie dans les cancers du pancréas métastatique

PA Philip et al., ASCO22, Abs 4023

L'inhibition du métabolisme mitochondrial par le CPI-163, combiné au folfirinox, en 1ère ligne des cancers du pancréas métastatique avait montré des signaux d'activité encourageants en phase I et ont justifié une phase III AVENGER500, présentée à l'ASCO 2022.

Après des années d'échecs des thérapies ciblées dans les adénocarcinomes pancréatiques, à l'exception de l'olaparib, l'attention est désormais portée sur le métabolisme cellulaire.

Le CPI-163, ou devimistat, est un analogue de l'acide lipoïque capable d'inhiber l'activité métabolique mitochondriale des cellules tumorales. Dans une étude de phase I, l'association CPI-163 avec Folfirinox en 1ère ligne avait montré chez 18 patients traités à la dose maximale tolérée, un taux de réponse de 61 % et une survie globale médiane de 19 mois. Ces résultats préliminaires encourageants ont donné lieu à une phase III AVENGER500.

L'étude AVENGER500 a randomisé 528 patients. Les patients ont été traités soit par folfirinox + CPI-163 soit par folfirinox seul en première ligne. A la suite de la phase I, les doses d'oxaliplatine et d'irinotécan étaient de 65mg/m2 et 140mg/m2 respectivement dans le bras expérimental, alors que le folfirinox était administré aux doses standards dans le bras contrôle.

Aucune amélioration de la survie globale, le critère principal de l'étude, n'a été observée avec le CPI-163 par rapport au folfirinox

seul avec une médiane de survie globale de 11,1 mois et 11,7 mois respectivement (HR : 0.95; 95 % CI, 0.77 à 1.18; p = 0.655). Les taux de réponse objective et de survie sans progression n'étaient pas non plus améliorés. Enfin, aucun signal de toxicité n'a été observé avec le CPI-163.

Après l'échec des thérapies ciblées puis de l'immunothérapie, l'étude AVENGER500 est une des premières phases III ciblant le métabolisme dans les cancers du pancréas. Malheureusement, les résultats négatifs de cette étude empêchent d'envisager cette approche ciblant les mitochondries.

L'irinotécan liposomal + 5FU en L2 validé par une phase 3 chinoise !

Wang L et al.– ESMO 2022 – LBA.#61

L'irinotecan liposomal associé au 5-FU/LV est une option validée en L2, après échec de la gemcitabine, dans les cancers du pancréas métastatiques depuis l'étude NAPOLI (Barzi *et al*, Pancreas 2020).

Les options thérapeutiques en deuxième ligne sont très limitées. C'est dans ce contexte qu'a été présentée à l'ESMO 2022 une étude de phase 3 chinoise évaluant une autre molécule d'irinotecan liposomal (HR070803, 110µ).

L'étude a comparé chez les patients traités pour un adénocarcinome pancréatique localement avancé un traitement par HR080803 + 5-FU/LV *vs* un traitement par placebo + 5-FU/LV en L2 après échec de la gemcitabine. Au total, cette phase 3 randomisée chinoise a inclus et randomisé 298 patients.

Les résultats ont montré :

- Après un suivi médian de 12,81 mois, un allongement significatif de la survie globale (critère principal) a été observé avec l'ajout de la forme liposomale (SG médiane de 7,39 mois vs 4,99 mois, HR 0,63, p<0,0019).
- Un allongement significatif de la survie sans progression (critère secondaire) a également été observé avec l'ajout de la forme liposomal (SSP médiane de 4,21 mois vs 1,48 mois, HR 0,36, p<0,0001).
- Le taux de réponse objective (critère secondaire) était en faveur de la forme liposomale (ORR : 12,75 %, vs 0,67 %, p<0,0001).
- Dans la population étudiée, les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents dans le bras avec irinotecan liposomal étaient une cholestase (19,05 %) et des neutropénies (12,93 %).
- L'incidence des diarrhées de tous grades et de grade 3 était de 45,58 % et 4,08 %.

Cette étude chinoise identifie un bénéfice en survie globale de l'association HR070803 plus 5-FU/LV sans une sur toxicité inacceptable mais comparativement à un challenger faible, le 5FU/LV. En Chine, ce traitement est considéré comme une nouvelle option. Sa place en Europe doit être validée par des essais dédiés.

Echec du Paclitaxel en 2° ligne après échappement du folfirinox : résultats de l'étude de phase III PRODIGE 65 – GEMPAX

C. De La Fouchardière et al., ESMO®2022, Abstract #LBA60

L'association du Nab-paclitaxel est validée dans les adénocarcinomes pancréatiques en première ligne (Van Hoff *et al*, NEJM, 2013). En France, le choix se fait largement en faveur du schéma folfirinox, validé par l'essai de phase 3 Prodige 4 ACCORD 11 (Conroy et al, NEJM 2011). En deuxième ligne, aucun essai clinique n'avait évalué le bénéfice d'une chimiothérapie après échec du folfirinox.

L'étude GEMPAX PRODIGE 65, essai randomisé de phase 3 coordonné, a évalué le schéma GEMPAX (gemcitabine 1000mg/m2 + paclitaxel 80mg/m2 en perfusion IV à J1, 8 et 15 tous les 28 jours) en deuxième ligne.

L'étude était randomisée *versus* un traitement par gemcitabine en monothérapie. Les critères d'inclusion étaient une exposition en L1 au folfirinox (échec ou intolérance). Le critère d'évaluation principal était la survie globale.

Au total, 211 patients ont été randomisés dans 31 centres français et traités soit par GEMPAX (n=140), soit par gemcitabine (n=71). Les trois-quarts des patients présentaient une maladie métastatique au moment du diagnostic (76 %).

Résultats :

- Les survies globales médianes étaient de 6,4 mois et 5,9 mois dans le bras GEMPAX et Gemcitabine, respectivement (p= NS).
- Les survies sans progression médianes étaient de 3,1 mois et 2,0 mois dans le bras GEMPAX et Gemcitabine, respectivement (p<0,0067).
- Les taux de réponse objective étaient de 19 % et 5 % dans le bras GEMPAX et Gemcitabine, respectivement (p<0.008).

Il est à noter que 3 2 % des patients du bras GEMPAX et 47 % du bras Gemcitabine ont reçu un traitement de 3e ligne, incluant des taxanes (2 % *vs* 23 %).

Cette étude n'a pas atteint son objectif principal et identifie que le schéma GEMPAX n'améliore pas la survie globale des patients après échec du folfirinox comparativement à la gemcitabine seule. Un déséquilibre dans les traitements de 3e ligne, et notamment l'utilisation de taxanes dans le bras de monothérapie par gemcitabine, pourrait expliquer le manque de bénéfice en termes de survie globale.

Ces résultats confirment une fois de plus le besoin de nouvelles thérapeutiques dans l'adénocarcinome pancréatique métastatique après échec du folfirinox.

Activité physique adaptée dans le cancer du pancréas avancée : (APA)Cap ?

Les soins de support occupent une place centrale dans la prise en charge des patients atteints de cancer du pancréas avancé, en association avec la chimiothérapie, afin d'optimiser leur qualité de vie et la tolérance des traitements. Parmi ces interventions multidisciplinaires, l'activité physique adaptée (APA), en aidant à maintenir la condition physique, pourrait être bénéfique, mais les données dans le contexte spécifique du cancer du pancréas avancé restaient limitées.

L'étude GERCOR APACaP était une étude française multicentrique randomisée. 313 patients atteints de cancer du pancréas localement avancé ou métastatique ont été inclus dans 16 centres et ont reçu soit une prise en charge standard (chimiothérapie au choix de l'investigateur – FOLFIRINOX dans 78% des cas - et prise en charge nutritionnelle selon les recommandations de la SFNCM), soit ces mêmes soins plus un programme d'APA de 16 semaines. Les patients du groupe APA étaient évalués par des tests de condition physique réalisés avec un enseignant spécialisé afin d'établir un programme personnalisé d'exercices d'endurance (ex. : marche, vélo) et de renforcement musculaire (avec des élastiques) réalisés au domicile en complément des activités de la vie quotidienne. Ils étaient ensuite suivis chaque semaine en visio par ces mêmes enseignants en APA, pour réajuster le programme en fonction de l'évolution du patient. En complément, un accompagnant de leur entourage (familial ou amical) était désigné par chacun des patients pour les encourager à pratiquer les activités et entretenir leur motivation.

Bien que l'objectif principal tel que défini dans l'étude (amélioration ≥ 5 points d'une des 3 dimensions ciblées de la qualité de vie selon le questionnaire EORTC-QLQ-C30 à 16 semaines) n'ait pas été atteint, les résultats des analyses longitudinales (temps à détérioration de la qualité de vie) présentés à l'ASCO montrent une supériorité du bras APA vs standard sur plusieurs dimensions : qualité de vie globale, fonctionnement physique, social, émotionnel et cognitif, et certains symptômes (douleur, nausées, appétit, constipation) (HR de 0,68 à 0,82). On observait par ailleurs une tendance non significative en faveur de l'APA sur la survie sans progression (HR : 0,86, p=0,25), la survie globale (HR : 0,83, p=0,20), et le taux de réponse objective (41,7 % vs 30,6 %). Aucune complication en lien avec la pratique de l'APA n'a été observée.

Conclusion :

L'APA est faisable et sans risque chez les patients atteints de cancer du pancréas avancé et permet d'améliorer plusieurs dimensions de la qualité de vie. Ces résultats plaident en faveur de l'intégration de l'APA dans les soins de support et la reconnaissance des enseignants en APA en termes de remboursement pour ces patients.

L'alternance est-elle recommandée dans le cancer du pancréas ?
Essai SEQUENCE

Abstract 4022, ASCO 2022

La bithérapie par Nab-paclitaxel/gemcitabine est validée dans le cancer du pancréas métastatique depuis l'étude MPACT. Le traitement séquentiel alternant une chimiothérapie à base de sels de platine et une chimiothérapie à base de gemcitabine est un concept développé pour prévenir les toxicités des traitements et améliorer la survie des malades.

L'étude SEQUENCE, présentée en oral à l'ASCO, est une phase II randomisée ouverte comparant le traitement par Nab-paclitaxel/gemcitabine (groupe standard) au traitement séquentiel (un cycle de Nab-paclitaxel (125mg/m²)/gemcitabine (1000mg/m²) (J1,J8 et J15) suivi d'un cycle de FOLFOX-6 modifié (Oxaliplatine 85mg/m²)) dans le cancer du pancréas métastatique en première ligne. Le critère d'évaluation principal était le taux de survie globale à 12 mois chez les patients randomisés.

Entre le 27 juillet 2017 et le 16 avril 2019, 182 patients ont été sélectionnés et 157 randomisés : 78 et 79 dans le groupe séquentiel et standard, respectivement.

Les taux de survie globale à 12 mois et 24 mois étaient significativement plus élevés dans le groupe séquentiel que dans le groupe standard (SG à 12 mois : 55,3 % vs 35,4 %, p = 0,016 ; SG à 24 mois : 22,4 % vs 7,6 %, p = 0,012). La survie globale médiane était significativement plus longue dans le groupe séquentiel que dans le groupe standard (13,2 mois vs 9,7 mois ; HR = 0,676, p = 0,023).

A noter que 39,7% et 54,4% des patients du groupe séquentiel et standard respectivement ont reçu au moins une deuxième ligne de traitement. La tolérance était comparable à l'exception des neutropénies de grade ≥3 et des thrombocytopénies de grade ≥3 qui étaient plus élevées dans le schéma séquentiel (Neutropénies : 46,1 % dans le bras séquentiel vs 24,1 % dans le bras standard, p = 0,004 ; thrombocytopénies : 23,7 % dans le bras séquentiel vs 7,6 % dans le bras standard, p = 0,007). A noter que deux patients (2,6 %) sont décédés en raison d'événements indésirables dans le groupe séquentiel.

Conclusion :

Le traitement séquentiel alternant nab-Paclitaxel/Gemcitabine-mFOLFOX6 a montré une activité clinique significativement plus élevée que le traitement standard (nab-Paclitaxel/Gemcitabine), avec un profil de sécurité gérable. Ce schéma thérapeutique positionne le traitement séquentiel comme une option justifiant des études de phase 3.

Les inhibiteurs de PARP associés à l'immunothérapie en traitement d'entretien des cancers du pancréas métastatiques

Abstract #4021, ASCO 2022

Les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique n'ont pas d'autre alternative que la chimiothérapie continue jusqu'à progression. Des données pré-cliniques suggèrent une synergie entre les inhibiteurs de PARP et les inhibiteurs de checkpoint (anti-PD1 ou anti-CTLA4). A noter que pour l'heure, ces inhibiteurs de PARP (poly ADP ribose) n'ont montré leur efficacité en situation d'entretien que dans les cancers du pancréas métastatiques porteurs d'une mutation germinale de BRCA et non progressifs après au moins 16 semaines d'une 1ère ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (Étude POLO).

Cette étude randomisée 1:1 de phase Ib/II a évalué l'association du Niraparib (inhibiteur de PARP) au Nivolumab (anti-PD1) (bras Nira/Nivo) ou du Niraparib à l'ipilimumab (anti-CTLA4) (bras Nira/Ipi) en traitement d'entretien des patients atteints de cancer du pancréas métastatique qui n'avait pas progressé après >4 mois de chimiothérapie à base de platine. Les patients étaient traités jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression à six mois (SSP6) dans chaque bras.

Parmi les 84 patients évaluables pour l'efficacité (44 Niira/Nivo ; 40 Nira/Ipi), les SSP6 étaient de 20,6 % (IC95 % : 8,3-32,9), et de 59,6 % (IC95 % : 44,3-74,9) dans les bras Nira/Nivo et Nira/Ipi, respectivement. Les durées médianes de SSP étaient de 1,9 mois et 8,1 mois dans les bras Nira/Nivo et Nira/Ipi, respectivement. Quinze patients (8 Nira/Nivo ; 7 Nira/Ipi) présentaient des variants pathogènes de BRCA ou PALB2. En les excluant,

les médianes de SSP étaient de 1,9 mois (IC95 % : 1,8-1,9) et 7,6 mois (IC95 % : 4,0 - 11,1) dans les bras Nira/Nivo et Nira/Ipi, respectivement.

Conclusion : Dans cette étude de phase Ib/II, l'association Nira/Ipi dans le cancer du pancréas non muté BRCA en traitement d'entretien après chimiothérapie à base de sels de platine a atteint son objectif principal. Les résultats de l'association PARP anti-CTLA4 sont encourageants mais nécessitent encore une confirmation lors d'une étude avec un plus large effectif.

Bras	SSP6	mSSP (mois)	ORR	mOS (mois)	mSSP (non-DDR pts) (mois)
Nira/Nivo	**20,6%**	**1,9**	**7,1%**	**14,0**	**1,9**
Nira/Ipi	**59,6%**	**8,1**	**15,4%**	**17,3**	**7,6**

Ciblons le microenvironnement tumoral dans les cancers du pancréas !

La protéine accessoire du récepteur de l'interleukine-1 (IL1RAP) est exprimée par les cellules cancéreuses et stromales dans le cancer du pancréas. La voie de l'IL-1 est active dans le microenvironnement et est régulée positivement en réponse à la chimiothérapie. IL1RAP interagit avec IL-1R1 et module les taux de facteurs inflammatoires en aval (notamment IL-6 et CRP).

Le nadunolimab est un anticorps ciblant IL1RAP et est bloquant la signalisation de l'IL-1. L'étude de phase 1/2a CANFOUR, présentée à l'ASCO 2022, a évalué différents paliers de dose du nadunolimab en association à la chimiothérapie de première ligne par gemcitabine plus nab-paclitaxel chez 76 patients atteints de cancers du pancréas localement avancés ou métastatiques. L'objectif principal était la tolérance du traitement.

Des événements indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 ont été signalés chez 72 % des patients principalement à type de neutropénie (gérable par l'administration de G-CSF). La survie sans progression médiane selon iRECIST était de 7,3 mois avec 15 patients toujours sous traitement. La survie globale médiane était de 13,2 mois. Les taux de réponse objective et de contrôle de la maladie étaient de 33 % et de 63 %, respectivement. Des taux sanguins faibles de CRP et d'IL-6 étaient associés à une survie globale plus favorable. D'autres études ancillaires sont en cours notamment sur le tissu tumoral.

Conclusion : Le ciblage de la voie de l'IL-1 en association avec la chimiothérapie par gemcitabine plus nab-paclitaxel montre un profil de tolérance gérable et des résultats d'activité encourageants. Ces résultats doivent être confirmés par des études à plus large échelle.

Ac anti-EGFR associé à la gemcitabine dans le cancer du pancréas RASwt : phase III NOTABLEs

Abstract #4011, ASCO 2022

Les thérapies ciblées ont échoué à montrer une amélioration de la survie des patients atteints de cancer du pancréas « tout venant ». Ces dernières années, des résultats positifs ont été observés dans de petits sous-groupes de patients sélectionnés pour des anomalies ciblées (mutation germinale de BRCA1/BRCA2 et inhibiteurs de PARP, instabilité des microsatellites et inhibiteurs de checkpoints). RAS est l'un driver principal de la carcinogenèse pancréatique et il est muté dans 90 % des tumeurs. Dans ce contexte, et par analogie avec d'autres cancers RAS wt comme les cancers colorectaux, les adénocarcinomes du pancréas RAS wt pourraient être sensibles aux anti-EGFR.

Une étude de phase II allemande, publiée en 2017, avait étudié l'association du nimotuzumab (Nimo), un anticorps anti-EGFR, *versus* la chimiothérapie par gemcitabine (GEM) chez 192 patients atteints de cancers du pancréas localement avancés et métastatiques. Parmi eux 33 avaient une tumeur KRAS sauvage et un effet différentiel avait été observé

avec un bénéfice plus marqué dans ce sous-groupe.

L'essai chinois NOTABLE présentée à l'ASCO 2022 est une phase III, multicentrique, randomisée en double-aveugle, dont l'objectif était d'évaluer en première ligne l'association GEM plus Nimo *versus* GEM plus placébo chez 92 patients atteints de cancers du pancréas localement avancés et métastatiques KRAS non muté. L'objectif principal était la survie globale avec 82 patients évaluables (10 exclus de l'analyse car n'ayant pas débuté le traitement, 7 KRAS muté, et 1 cancer de la vésicule).

Une amélioration significative de la survie globale médiane dans le bras GEM + Nimo a été objectivée (GEM + Nimo : 10,9 mois vs GEM : 8,5 mois ; p=0,025) et également de la survie sans progression (GEM + Nimo : 4,2 mois vs GEM : 3,6 mois ; p=0,013). Le profil de tolérance était favorable, notamment en termes de toxicité cutanée (GEM + Nimo : 13,3 % vs GEM : 8,9 %).

Conclusion : L'étude est positive et renforce le rationnel pour la détermination du statut KRAS dans les cancers du pancréas avancés. A ce stade des études complémentaires sont nécessaires en raison notamment du faible effectif, du schéma sous-optimal à l'heure des associations gemcitabine/nab-paclitaxel et FOLFIRINOX, et de l'absence de données hors population asiatique.

Analyse de l'étude PANAMA : Impact de la variation de l'ACE lors du traitement d'entretien

Kurreck A. et al.–ASCO®202 – Abstract#3587

La désescalade thérapeutique par une chimiothérapie (CT) d'entretien est une option thérapeutique validée chez les patients traités pour un cancer colorectal métastatique (CCRm) contrôlés après une CT d'induction. A ce jour, aucun marqueur biologique n'a été validé pour guider cette stratégie.

Il s'agit d'une étude ancillaire de la phase II randomisée PANAMA. L'analyse ancillaire a eu pour objectif d'évaluer l'impact des variations du taux d'ACE sur les schémas d'entretien utilisés dans l'étude PANAMA (5FU+ panitumumab (pmab) ou 5FU seul) (Modest DP, J Clin Oncol 2022).

Un total de 245 patients était évaluable avec une variation de l'ACE calculée entre 2 points (baseline et 3 mois). Les patients étaient classés selon 4 groupes : ACE normal (n=58, n=23,7 %), ACE stable avec variation entre +25 et -25% (n=16, 6,5 %), ACE en diminution avec variation <-25% (n=161, 67,5 %) ou ACE en augmentation (n=10, 4,1 %).

Une diminution de l'ACE *versus* augmentation avait un impact pronostique dans les 2 schémas d'entretien avec notamment une survie sans progression de 8,1 vs 3,8 mois (HR 2,57, p=0,054) dans le bras 5FU+pmab et de 5,9 vs 0,6 mois (HR 64,27, p<0,001) dans le bras 5FU. La survie médiane globale était similaire dans 2 bras chez les les patients avec une diminution de l'ACE, respectivement 24,8 mois et 23,5 mois.

Conclusion :

L'évaluation de la cinétique de l'ACE lors de la CT d'induction apparait potentiellement intéressante pour guider les stratégies d'entretien dans le CCRm. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser cet impact avant possiblement l'arrivée du monitoring par le dosage de l'ADNtc.

Cancers des voies biliaires

Traitement adjuvant

La déception du GEMCIS dans les cholangiocarcinomes

Yoo et al, ASCO 2022, abstr 4019

Depuis l'étude BILCAP, la chimiothérapie adjuvante par capécitabine est devenue un standard international même si les bénéfices en survie restent modestes (Bridgewater et al, J Clin Oncol 2022). La chimiothérapie adjuvante basée sur la gemcitabine n'a pour l'instant pas fait la preuve de son efficacité, que ce soit dans l'essai français PRODIGE 12 avec le GEMOX, ou l'essai japonais BCAT avec la gemcitabine en monothérapie. Cette année à l'ASCO 2022 ont été présentés les premiers résultats de l'association gemcitabine-cisplatine, standard en situation avancée.

L'étude STAMP était une étude de phase 2 coréenne réalisée dans 3 centres. 101 patients atteints de cholangiocarcinome périhilaire ou distal, avec atteinte ganglionnaire, en résection R0 ou R1 ont été randomisés entre gemcitabine-cisplatine et capécitabine. L'objectif principal était la survie sans récidive, en cherchant une supériorité de la bithérapie.

L'étude est négative aussi bien sur les survies sans récidive (médiane de 14,3 mois vs 11,1 mois, p=0,86) et globale (médiane de 35,7 mois vs 35,7 mois, p=0,81). La toxicité était plus importante avec l'association gemcitabine-cisplatine.

Ces données confirment celles négatives des 2 essais adjuvants précédents avec la gemcitabine et le GEMOX. L'immunothérapie ou les thérapies ciblées pourraient peut-être apporter de meilleurs résultats dans ces populations. En France, l'étude PRODIGE IMMUNOBIL-Adj,(laisser en surlignage avec 1 note pour l'auteur : phrase inachevée)

Maladie avancée

Intérêt du FOLFOX en 2° ligne, pour la qualité de vie aussi !

A. Lamarca et al. ESMO 2022, Abs. # 54MO

Le FOLFOX est considéré comme le standard thérapeutique de 2ème ligne lors de la prise en charge des cholangiocarcinomes avancés depuis les résultats de l'essai de phase III randomisé ABC-06 qui montraient une amélioration de la survie globale avec ce schéma comparé à des soins de confort après progression sous une chimiothérapie à base de gemcitabine + sel de platine (1).

A. Lamarca a présenté ce jour en communication orale les données de qualité de vie (QdV) de cette étude, basée sur l'analyse des questionnaires QLQ-C30, QLQ-BIL21 et Euroqol EQ5D réalisés à la baseline et à 12 semaines.

L'objectif principal de cette étude exploratoire pré-définie, post-hoc de la QdV était de comparer le temps jusqu'à détérioration (TTD) de la QdV entre les 2 bras, la détérioration étant définie par une réduction ≥ 10 points de l'échelle de santé globale.

Sur les 162 patients randomisés, 138 (soins de confort n=65, FOLFOX n=73) ont complété au moins un des questionnaires de QdV à la baseline et à S12 et étaient donc éligibles pour l'analyse de QdV.

Résultats :

• Le traitement par FOLFOX n'avait pas d'impact significatif sur le TTD de la QdV (43 mois vs 41 mois ; HR 0,97).

• En revanche, dans le bras soins de confort exclusifs, il y avait une dégradation de plusieurs dimensions du QLQ-C30 et de certains symptômes d'intérêt telles que les nausées et la douleur, ce qui n'était pas observé dans le bras FOLFOX.

Le FOLFOX, jusqu'ici considéré comme un standard « faible » en 2ème ligne au vu de son modeste bénéfice en survie, remonte sa côte avec cette étude de QdV qui joue en sa faveur.

Références

(1) Lamarca et al. Lancet Oncol 2021

Confirmation de l'intérêt des inhibiteurs de FGFR2 dans les cholangiocarcinomes avec translocation de ce gène

Goyal L et al, abstract 4009, ASCO 2022

L'intérêt de la médecine de précision dans les cancers des voies biliaires a été illustré ces dernières années par plusieurs résultats positifs de molécules ciblant différentes altérations. Des données de thérapies ciblées dans les cancers des voies biliaires existent maintenant pour les patients dont la tumeur présente des altérations IDH1, FGFR2, BRAF, HER2 et MSI. A l'ASCO 2022 a été présentée une actualisation d'une étude de phase 2 testant le futibatinib, un inhibiteur ciblant les translocations FGFR2, présentes dans 10 à 15% des cholangiocarcinomes intra-hépatiques.

Le futibatinib est un inhibiteur de FGFR1-4, avec une forte affinité pour le récepteur. L'étude de phase 2 FOENIX-CCA2 (n=103) avait déjà été présentée dans des congrès précédents, la présentation actuelle présente un suivi plus long, permettant d'évaluer la survie globale. La population inclue était pour plus de la moitié prétraitée par 2 lignes ou plus. Les patients ont été traités par Futibatinib en monothérapie avec un suivi médian de 25 mois. Les résultats ont montré :

• Un taux de réponse RECIST 1.1 était de 42%.

• Le taux de contrôle de la maladie était de 85%.

• La durée de réponse médiane était de 9,5 mois.

• La survie sans progression médiane était de 8,9 mois.

• La médiane de survie globale était de 20 mois.

• L'effet indésirable le plus fréquent était l'hyperphosphatémie. Les autres toxicités étant l'alopécie, la mucite et la diarrhée. Seulement 4% des patients ont dû arrêter le traitement pour une toxicité.

• La qualité de vie était maintenue tout le long du traitement.

Par ailleurs, alors que la translocation FGFR2 doit être recherchée par des techniques appropriées (idéalement analyse sur

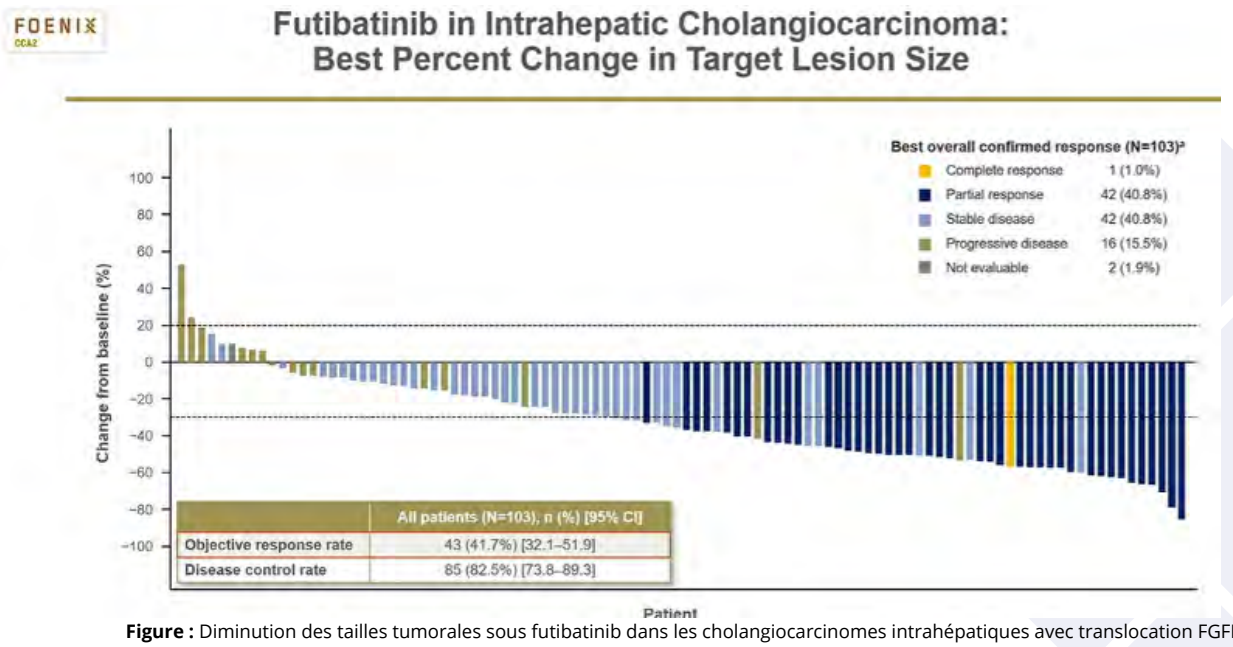


Figure : Diminution des tailles tumorales sous futibatinib dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques avec translocation FGFR2

panel de fusion ARN), les auteurs ont présenté des données sur la recherche de l'altération sur ADN tumoral circulant avec une sensibilité de détection de 87%. Cette technique n'est pas encore réalisable en routine en France.

Conclusion : Ces résultats confirment ceux obtenus avec d'autres inhibiteurs de FGFR (notamment le pemigatinib) et apparaissent très prometteurs dans cette population. La comparaison de ces résultats à ceux obtenus par une 2eme ligne de chimiothérapie ou plus (i.e. FOLFOX dans l'essai ABC-06 : taux de réponse de 5% et médiane de survie globale de 6 mois), même en tenant compte de la valeur pronostique potentiellement favorable de la translocation FGFR2 rend pertinent le ciblage de la protéine FGFR1-4. Le futibatinib rejoint ainsi le pemigatinib et l'ivosidenib (pour les mutations IDH1) dans l'arsenal des molécules disponibles en France, la molécule étant accessible en accès compassionnel. L'essai SAFIR ABC-10 doit ouvrir en France dans les prochains mois pour proposer un panel de molécules en situation de maintenance après chimiothérapie de 1re ligne.

CCK avec fusion du gène FGFR2 : Efficacité décuplée du LRY-4008, un nouvel inhibiteur hautement sélectif de FGFR2

A. Hollebecque, et al., ESMO® 2022, Abs # LBA12

Des fusions/réarrangements de FGFR2 sont observés dans 10 à 15% des cholangiocarcinomes (CCA) intrahépatiques. Plusieurs inhibiteurs pan-FGFR (infigratinib, pemigatinib, futibatinib) ont montré une efficacité thérapeutique dans ces tumeurs, avec toutefois une toxicité spécifique liée à l'inhibition des autres récepteurs FGFR1 et 4.

LRY-4008 est le premier agent inhibant de manière très sélective FGFR2, ayant montré une activité in vivo dans les CCA sensibles et résistants aux inhibiteurs de FGFR2.

ReFocus est une étude de phase 1/2 qui a évalué le LRY-4008 dans les CCA et autres tumeurs avec altération de FGFR2. Suite à la phase d'escalade de dose, la dose de 70 mg/j a été retenue pour la phase II d'expansion.

Les données préliminaires de 38 patients avec CCA FGFR2 fusion+ non préalablement traités par un FGFRi ont été communiquées par A. Hollebecque.

Plus de la moitié des patients avait reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur.

- L'efficacité est assez impressionnante avec un taux de réponse objective de 63% chez l'ensemble des 38 patients, et même de 88% dans le sous-groupe des 17 patients qui ont reçu la dose maximale de 70 mg/j (figure).
- Le taux de contrôle tumoral était de 95% (et 100% dans le sous-groupe des 17 patients)
- et la durée médiane de réponse était de 5,5 mois.
- La tolérance était meilleure que celle observée avec les pan-FGFRi, la plupart des effets secondaires étant de grade 1-2, réversibles et tout à fait gérables (syndrome main-pied, mucite, toxicité unguéale).

Ces résultats suggèrent une forte efficacité et une bonne tolérance de ce nouvel FGFR2i suprasélectif qui devrait faire l'objet d'un développement rapide en vue d'un enregistrement.

ReFocus

Réponse tumorale (selon la dose de RLY-4008)

	Patients with *FGFR2* fusions or rearrangements, FGFRI-naïve	
Parameter	RP2D, 70 mg QD (n=17)	All doses (n=38)
Tx de réponse objective (ORR), **n** (% [95% CI]) • Confirmé ORR, n (% [95% CI)]	**15** (88.2 [63.6-98.5]) **14** (82.4 [56.6-96.2])	**24** (63.2 [46.0-78.2]) **22** (57.9 [40.8-73.7])
Meilleure réponse, % • Réponse partielle • Réponse partielle non confirmée • Stabilité • Progression	 **82.4** **5.9** **11.8** **---**	 **57.9** **5.3** **31.6** **5.3**
Response en cours, n/N (%)*	**15/15** (100.0)	**19/24** (79.2)
Tx de contrôle tumoral, n (% [95% CI])	**17** (100.0 [80.5-100.0])	**36** (94.7 [82.3-99.4])
Encore sous ttt, n (%)	**15** (88.2)	**26** (68.4)

Durée médiane de réponse: 5,5 mois

De nouvelles données en faveur de l'immunothérapie dans les cancers des voies biliaires : étude IMMUNOBIL PRODIGE 57

Matthieu Delaye et al., ASCO22, Abs 4108 (PO95)

L'étude TOPAZ-1 présentée à l'ASCO GI 2022 avait montré un bénéfice sur la survie globale, sans progression et le taux de réponse de l'ajout d'une immunothérapie par durvalumab (anti-PD-L1) à la chimiothérapie de première ligne par gemcitabine/cisplatine dans les cholangiocarcinomes. L'étude IMMUNOBIL PRODIGE 57 a étudié l'intérêt de l'immunothérapie en deuxième ligne.

L'étude IMMUNOBIL PRODIGE 57, présentée à l'ASCO 2022, était une étude française de phase 2 monobras, qui a inclus de 106 patients atteints de cancers des voies biliaires en progression après une première ligne à base de platine. Les patients étaient traités par durvalumab (1500 mg/4sem) et trémélimumab (75 mg/4 injections). L'objectif principal était une survie globale d'au moins 59% à 6 mois. L'objectif a été atteint avec une survie globale à 6 mois de 59,2%. La survie globale médiane était de 8,0 mois. La survie sans progression médiane était de 2 mois.

Les patients dont la tumeur étaient contrôlée (stabilité ou réponse) lors de la première évaluation à 2 mois (42,7% des patients) avaient une survie particulièrement prolongée avec une médiane de 17,9 mois. L'immunothérapie était bien tolérée et il n'a pas été observée de toxicité inattendue.

Ces résultats viennent envisager l'immunothérapie dans les cancers des voies biliaires avancés en deuxième ligne.

Des études ancillaires sont en cours afin d'identifier les facteurs de réponse.

Durvalumab +/- tremelimumab associée au gemzar +/- ciplatine dans le CCK avancé

Vogel A. et al.– ESMO®2022 – MO.#52

L'étude TOPAZ-1 a montré le bénéfice en survie globale (SG), survie sans progression (SSP) et réponse objective (RO) du durvalumab (Durva, anti-PD-L1) + GEMCIS *vs* GEMCIS en L1 du cholangiocarcinome (CCK) avancé (Oh et al, NEJM 2022).

Dans ce contexte, la phase 2 IMMUCHEC avait comme objectif la recherche de signaux d'efficacité en RO de différents schémas du durva +/- tremelimumab (Treme) associés au gemzar +/- cisplatine en L1 du CCK avancé.

Au total, 138 patients ont été randomisés entre 5 bras de traitement : Durva (1.5g/3sem) + Treme (75 mg/3sem) + GEM (bras A) ; Durva (1.5g/3sem) + Treme (75 mg/3sem) + GEMCIS (bras B), GEMCIS (bras C contrôle), Durva (1.5g/3sem) + Treme (bolus 300 mg 1 fois) + GEMCIS (bras D), et Durva (1.5g/3sem) + GEMCIS (bras E).

L'ajout du durva +/- trémé n'apportait pas de gain significatif en

Durvalumab +/- tremelimumab associés au gemzar +/- ciplatine en L1 du cholangiocarcinome avancé : phase II IMMUCHEC

Résultats : taux de RO

ITT		Bras A Tremx4+Durva+Gem N=22	Bras B Tremx4+Durva+GMECIS N=22	Bras C GEMCIS N=35	Bras D Tremx1+Durva+GEMCIS N=30	Bras E Durva+Gem+GECIS N=29
RO (95% PC[1])		**4,6% (0,0012 – 0,284)**	**18,2% (0,05 – 0,040)**	**28,6% (0,15 – 0,46)**	**26,7% (0,12 – 0,46)**	**20,7% (0,08 – 0,40)**
Réponse observée[2]	**RC** (réponse complète)	**0 (0,0%)**	**1 (4,5%)**	**1 (2,9%)**	**0 (0,0%)**	**0 (0,0%)**
	RP (réponse partielle)	**1 (4,5%)**	**3 (13,6%)**	**9 (25,7%)**	**8 (26,7%)**	**6 (20,7%)**
	SD (Stabilité)	**7 (31,8%)**	**11 (50,0%)**	**13 (37,1%)**	**13 (43,3%)**	**13 (44,8%)**
	PD (Progression)	**9 (40,9%)**	**3 (13,6%)**	**2 (5,7%)**	**3 (10,0%)**	**6 (20,7%)**
	Non evaluable	**5 (22,7%)**	**4 (18,2%)**	**10 (28,6%)**	**6 (20,0%)**	**4 (13,8%)**
Durée réponse[3]	**Durée médiane réponse , m**	**2,2**	**7,18**	**6,07**	**6,78**	**NR[4]**

L'ajout du durva +/- trémé n'apporte pas de gain en RO *vs* le GEMCIS

Étude négative.
Ne remet pas en cause les données de la phase III TOPAZ-1.

[1] PC – Pearson-Clopper; [2] BOR – Best overall response; [3] DOR – Duration of response; [4] NR – Not yet reached

RO par rapport au 28.6% observé dans le bras GEMCIS, respectivement 4.6% dans le bras A, 18.2% dans le bras B, 26.7% dans le bras D, 20.7% dans le bras D et 22.2% dans le bras E. Les résultats étaient similaires pour la SSP avec une médiane de 8.7 mois dans le bras GEMCIS contre 2.75 m; 5.98 m, 8.13 m et 5.87 mois dans les bras A, B, D et E, respectivement.

Conclusion :

Si cette étude ne montre pas de bénéfice sur la RO de l'ajout du durva +/- Treme au GEMCIS, la méthodologie de l'étude ne permet pas de remettre en question les résultats positifs de la phase III TOPAZ-1 en faveur de l'association durva + GEMCIS en L1 du CCK avancé.

Activité du trastuzumab-deruxtecan dans le cancer des voies biliaires, avec amplification de HER 2

Ohba, ASCO 2022, abstr 4006

Parmi les altérations retrouvées dans les cancers des voies biliaires, les amplifications HER2 ont été ciblées dans des études avec l'association trastuzumab-pertuzumab et le zanidatamab, avec à chaque fois des taux de réponses prometteurs (respectivement 23% et 40%). Le trastuzumab-deruxtecan, anticorps conjugué à une drogue de chimiothérapie, validé dans le cancer du sein (publication dans le New England Journal of Medicine ce jour), et ayant donné des résultats intéressants dans les cancers œsogastriques et les colorectaux HER2-positifs, était donc attendu dans les cancers des voies biliaires.

L'étude HERB a inclus 22 patients ayant reçu au moins 1 ligne antérieure par gemicitabine. Tous les patients avaient une tumeur avec amplification de HER2, plus fréquemment retrouvée dans les cancers de la vésicule biliaire et les cholangiocarcinomes extra-hépatiques que dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques et associée à un mauvais pronostic. Le taux de réponse était intéressant, de 36%, avec cependant des médianes de survie sans progression et de survie globale moins prometteuses, à 4,4 et 7,1 mois respectivement. Surtout, la tolérance semblait problématique, avec 81% d'effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus, 25% des patients arrêtant le traitement pour toxicité, et 25% de patients avec pneumopathie interstitielle, dont 2 cas fatals et 2 cas de grade 3.

Bien que l'étude confirme l'activité des anti-HER2 dans les cancers des voies biliaires HER2 amplifiés, les résultats de toxicité sont problématiques en comparaison avec les autres anti-HER2. L'essai SAFIR ABC-10 ouvrira à la fin de l'année en France, et testera plusieurs thérapies ciblées, dont le zanidatamab.

Une deuxième ligne par nal-IRI: données actualisées de NIFTY

Yoo C. et al.– ESMO®2022 – Abs.#55P

L'étude Coréenne NIFTY, dont les résultats ont été publiés (Lancet Oncol 2021), est une phase II randomisée dont l'objectif était d'évaluer le schéma nal-IRI (irinotecan liposomal) associé au LV5FU vs LV-5FU chez les patients traités pour un CCK avancé en progression sous GEMCIS. Le critère principal était la survie sans progression (SSP) en relecture centralisée. Les données actualisées ont été présentés lors du congrès.

Au total, 178 patients ont été randomisés, soit 88 dans le bras nal-IRI et 86 dans le bras LV5FU. La tumeur était intrahépatique (CCK-IH) dans 40 et 45 %, extrahépatique (CCK-EH) dans 25 % et 29 % et vésiculaire dans 35 % et 26 % des cas, respectivement. Sur la base d'un suivi complémentaire de 1.3 ans, les principaux résultats ont montré :

Une amélioration significative de la SSP médiane dans le bras nal-IRI, respectivement 3.9 *vs* 1.5 mois (HR 0.38 ; p<0.0001) en revue centralisée.

Une amélioration significative pour la survie globale (SG) médiane dans le bras nal-IRI, respectivement 8.6 *vs* 5.3 mois (HR 0.68, p=0.024).

Une augmentation significative du taux de réponse objective en revue centralisée dans le bras nal-IRI, respectivement 12.5 *vs* 3.5 % (p=0.043).

Le bénéfice du nal-IRI + LV5FU vs LV5FU est maintenu en L2 du CCK dans cette analyse actualisée. A ce stade, une phase III reste nécessaire pour imposer ce traitement comme standard potentiel en intégrant par ailleurs un bras comparateur plus pertinent comme le folfiri ou le folfox.

Traitement adjuvant et surveillance des cancers colorectaux

L'oxaliplatine, chez les seniors aussi

Gallois C et al.– ESMO®2022 – 317MO

Certaines études suggèrent que les patients âgés ne tirent pas de bénéfice de l'ajout de l'oxaliplatine aux fluoropyrimidines en adjuvant dans le cancer du côlon de stade III. Pour cela, les données de 12 essais dédiés au traitement adjuvant ont été analysées afin d'identifier si la bithérapie était justifiée chez les séniors de 70 ans et plus, pris en charge pour un cancer colorectal stade III. Les essais cliniques des bases de données ACCENT et IDEA concernaient le traitement adjuvant de 3 ou 6 mois par FOLFOX/CAPOX.

Parmi les 17 608 patients inclus, 24 % présentaient un âge > 70 ans. Chez les patients de >70ans, le temps jusqu'à la récidive, la survie sans maladie, la survie globale, la survie sans récidive et la survie spécifique du cancer étaient significativement plus courts que chez les patients de <70 ans mais avec les différences absolues étaient faibles, ce qui valide l'utilisation de l'oxaliplatine chez les seniors aussi.

A noter que l'augmentation du nombre de décès dus à d'autres causes et une prise en charge moins intensive en cas de rechute peuvent expliquer certaines des différences de survie globale.

Chez les patients âgés de plus de 70 ans atteints d'un cancer colorectal de stade III et inscrits dans des essais cliniques, la chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine a été bien tolérée. Les résultats sont inférieurs à ceux des patients de moins de 70 ans, mais confirment l'intérêt de la bithérapie.

Surveillance des cancers coliques opérés : qui fait le moins peut le plus !

Résultats finaux de l'essai PRODIGE 13

C. Lepage, et al., ESMO® 2022, Abs # LBA28

Il n'existe pas de recommandation consensuelle concernant la surveillance des cancers colorectaux (CCR) opérés. Plusieurs études antérieures ont échoué à montrer un bénéfice en survie d'une surveillance intensive intégrant ACE et/ou TDM. L'essai multicentrique randomisé PRODIGE13, réalisé avec une double randomisation, a évalué l'impact

- de la surveillance radiologique intensive (TDM/6mois) par rapport à une surveillance standard (échographie abdominale/3mois et radiographie thoracique/6mois)
- du dosage de l'ACE ou non, dans le suivi des CCR de stades II ou III réséqués R0.

Le critère principal d'évaluation était la survie globale (SG) à 5 ans.

AU total, 1995 patients ont été randomisés dans un des 4 bras (501 TDM + ACE, 497 TDM seul, 498 echo/RP + ACE et 499 echo/RP seul). Comme cela avait déjà été rapporté antérieurement à l'ESMO 2020, aucune des modalités de suivi n'a donné lieu à une différence de SG.

La communication de Côme Lepage aujourd'hui a apporté de nouvelles données concernant les récidives (timing, profil et traitement).

- Une récidive est survenue dans 20 à 26% des cas selon le bras, majoritairement métastatique, sans différence significative selon les modalités de surveillance (figure 1).
- Une chirurgie R0 de la récidive a pu être proposée plus fréquemment (49%) dans le groupe echo/RP + ACE par rapport aux 3 autres groupes (39%, 36% et 33% respectivement) (figure 1), mais sans impact significatif en termes de SG ensuite (figure 2)
- Le temps jusqu'à récidive était également identique, quel que soit les modalités de surveillance (figure 3).

Au total, cette étude ne montre clairement aucun bénéfice en survie à faire une surveillance intensive intégrant l'ACE et/ou le TDM et doit nous inciter à abandonner l'ACE et à proposer une surveillance allégée essentiellement basée sur l'échographie et la radio pulmonaire avec réalisation d'un TDM uniquement en cas de suspicion de récidive.

PRODIGE 13: imagerie et ACE dans la surveillance du CCR opéré

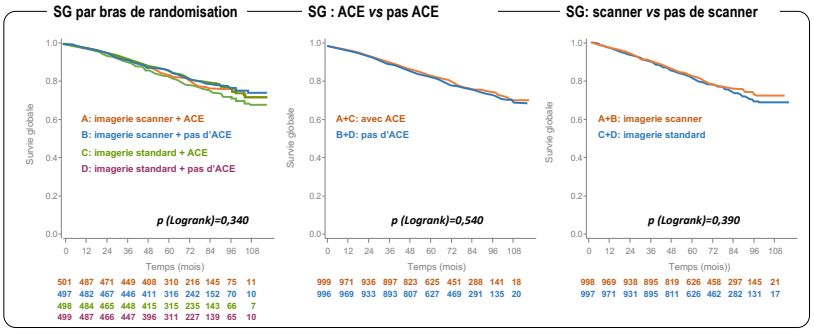
Caractéristiques des patients

		CT scan + CEA	CT scan	Standard + CEA	Standard	*p*
*n= 1995**		*n=501*	*n=497*	*n=498*	*n=499*	
Age	**≤ 75 ans**	**78.3**	**77.7**	**77.9**	**75.7**	*0.6*
Sexe	**feminin**	**39.7**	**44.3**	**40.6**	**39.7**	*0.4*
Localisation	**Droit**	**36.8**	**38.4**	**42.0**	**41.8**	*0.8*
	Gauche	**45.5**	**44.2**	**42.2**	**41.4**	
	Rectum	**17.3**	**15.7**	**15.4**	**16.7**	
Presentation	**urgence**	**14.4**	**14.5**	**14.7**	**15.9**	*0.9*
Stade III	**Total**	**49.6**	**45.9**	**44.5**	**53.2**	*0.04*
	pT4 et/ou N2	14,1	12.2	17.3	21.1	*0,04*
Stade II	**Total**	**50.4**	**54.1**	**55.5**	**46.8**	*0.04*
	CT adjuvante	13.5	15.1	14.7	14.1	*0,6*
	Haut risque**	54.6	51.4	53.0	59.0	*0,5*

**14 patients withdrew their consent*
***pT4 tumours, <12 lymph nodes examined, Occlusion or Perforation, high-grade tumour, perineural or lymphovascular invasion*

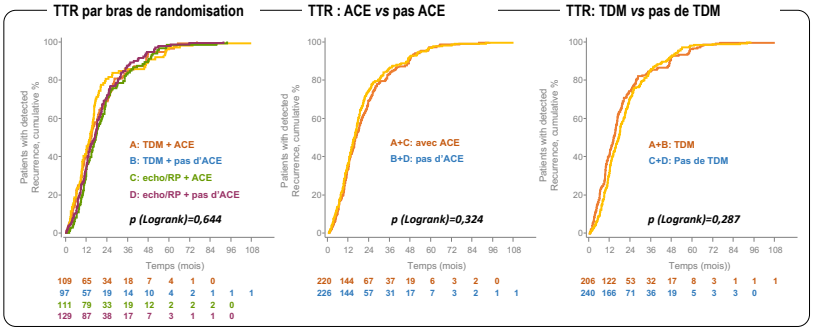
PRODIGE 13: imagerie et ACE dans la surveillance du CCR opéré

Survie globale à 5 ans (objectif principal)



PRODIGE 13: imagerie et ACE dans la surveillance du CCR opéré

Temps jusqu'à récidive (TTR) chez les patients ayant présenté une récidive



Cancers coliques localisés MSI/dMMR : L'immunothérapie en néo-adjuvant ambitionne la réponse complète histologique !

Y. Verschoor et al., ASCO22, Abs 3511 et Chalabi M. et al.– ESMO®2022 – LBA.#7

L'essai NICHE-1 a montré l'efficacité majeure de la double immunothérapie (IO) nivolumab (anti-PD1) plus ipilimumab (anti-CTLA4) dans le traitement néo-adjuvant du cancer colique (CC) localisé dMMR/MSI avec un taux de réponse histologique complète dans 2/3 cas (*Nat Med 2020 ; Abs 3511*). Dans ce contexte, la phase 2 NICHE-2, communiquée en session plénière, a rapporté les résultats de la double IO sur la cohorte NICHE élargie de CC dMMR/MSI, cT3 et/ou N+.

Le traitement reposait sur l'association nivolumab (2 doses 3mg/kg) + ipilumumab (1dose 1mg/kg). L'objectif principal était un co-critère basé sur une chirurgie réalisée pour 95% des patients sans délai > 2 semaines et une survie sans récidive à 3 ans de 93%.

Au total, 112 patients dMMR/MSI ont été inclus dont 107 analysables en per-protocol comprenant notamment 31 % avec un Syndrome de Lynch, 87 % avec un stade III radiologique dont 63 % de tumeurs T4a/b, 62 % N2 et 48 % T4N2.

Un effet secondaire tous grade a été observé chez 61 % des patient dont 4 % de grade ¾. Une toxicité grade ¾ immuno-reliéé a été observée chez uniquement 3 % des patients.

L'étude est positive avec 100 % des patients opérés dont seulement 2 avec un retard > 2 semaines, soit un délai respecté dans 98 % des cas.

Concernant les résultats oncologiques, une réponse pathologique majeure (≤10 % de cellules viables) a été observée chez 95 % dont 67 % de réponse pathologique complète (58 % en CC sporadique vs 78 % en cas de Syndrome de Lynch).

Avec un suivi médian de 13.1 mois, aucune récidive n'a été observée mais les données de survie matures sont en attente.

En tenant compte du recul actuel, l'étude est positive et confirme les données de NICHE1 avec l'obtention d'un taux de réponse histologique complète chez 2/3 des patients traités par une double IO nivolumab + ipilimumab pour un CC localisé dMMR/MSI.

S'il est encore trop tôt pour en faire un standard, ces résultats ne font que renforcer l'intérêt majeur de l'IO dans le traitement des cancers digestifs dMMR/MSI, et ce quel que soit le stade.

CT adjuvante guidée par la détection postopératoire de l'ADNtc dans le cancer du colorectal de stade II : la DYNAMIC est en marche !

Tie J. et al.– ASCO®2022 – LBA.#100

La chimiothérapie adjuvante (CTA) à base de fluoro-pyrimidine est l'option thérapeutique proposée chez les patients opérés d'un cancer colorectal (CCR) stade II avec des critères clinique ou histologique péjoratifs. Dans ce contexte, Tie *et al*. a rapporté les résultats de l'étude DYNAMIC dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la CTA guidée par la détection postopératoire de l'ADNtc. Ces résultats ont été publiés dans la foulée dans le *New England Journal of Medecine* (*doi: 10.1056/NEJMoa2200075. Online ahead of print*).

Il s'agit d'une étude de phase II randomisée comparative testant la non-infériorité de la stratégie de CTA selon un bras expérimental basé sur la détection de l'ADNtc (CTA ou surveillance selon la détection de l'ADNtc) et un bras standard (non guidé par l'ADNtc). Les patients ont été randomisés en 2:1. Pour démontrer la non infériorité du bras expérimental un total de 450 patients étaient nécessaires. Le critère principal de l'étude était la survie sans récidive à 2 ans avec un objectif de 84% dans le bras expérimental et 85% dans le groupe standard. L'ADNtc était dosé à 4 et 7 semaines postopératoires sur la base des cibles préalablement identifiées sur le tissu tumoral (panel de 15 gènes). Au total, 455 patients ont été inclus et randomisés sur 23 centres Australiens. Au total, 294 ont été traités dans le groupe expérimental et 153 dans le bras standard. Sur la base d'un suivi médian de 37 mois, les résultats ont notamment montré :

Des caractéristiques similaires entre les 2 groupes avec notam-

ment 15% de tumeurs T4 ; 15% de tumeurs peu différenciées et 20 % de tumeurs MSI

Dans le groupe guidé par l'ADNtc, l'analyse de ADNtc était informative chez 291/294 (99%) des cas et positive pour 46 (15%) des patients

Une survie sans récidive à 2 ans non inférieure entre les 2 bras avec respectivement un taux de 93.5% dans le bras expérimental et 92.4 % dans le bras standard (IC95 : -4.1-6.2)

Environ 2 fois moins de CTA réalisée dans le groupe expérimental (15 %) que dans le groupe standard (28%) avec plus de perfusion d'oxaliplatine dans le groupe guidé par l'ADNtc (62 vs 10%)

Les taux de survie sans récidive à 3 ans de 86.4% chez les patients ADNtc+ traités par CTA et de 92.5% chez les patients ADNtc- sans CTA.

Conclusion : Cette étude démontre que la réalisation de la CTA guidée par l'ADNtc est une stratégie faisable et qui permet de réduire le nombre de patients exposés au traitement sans altérer le pronostic. D'autres études sur la thématique sont actuellement en cours dont la phase III CIRCULATE-PRODIGE 70 qui prévoit de screener 2640 patients afin de démontrer l'intérêt de la CTA par 5FU/oxaliplatine chez les patients ADNtc+.

Étude OPTICAL : la chimiothérapie péri-opératoire dans le cancer du côlon repasse à la loupe !

A.Hollebecque, ASCO 2022, Abstract#3500

La chimiothérapie adjuvante est le traitement de référence des cancers du côlon réséqués de stade II à haut risque et de stade III avec des taux de survie sans maladie de l'ordre de 83% pour les stades T1-3 N1 et de 64% pour les stades T4 ou N2[1]. Les traitements péri-opératoirse ayant montré leur supériorité dans plusieurs types tumoraux (estomac, rectum…), il apparaissait logique d'évaluer cette approche dans les cancers du côlon. L'étude anglaise Foxtrot avait déjà évaluée cette approche péri-opératoire avec des taux de récidive à 2 ans non significativement différent entre le groupe chimiothérapie néo adjuvante et chirurgie d'emblée (14% vs 18% ; HR=0,77, P=0,11).

OPTICAL est un essai de phase III Chinois qui a comparé une approche péri-opératoire avec 3 mois de chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFOX ou CAPOX, suivie d'une chirurgie et de 3 mois de chimiothérapie adjuvante (bras expérimental) à une chirurgie immédiate +/- chimiothérapie adjuvante (à la discrétion du médecin) (bras standard). Un total de 752 patients ont été randomisés 1:1 (371 dans le bras expérimental et 373 dans le bras standard). Les patients éligibles étaient âgés de 18 à 75 ans et présentaient un cancer du côlon avec un stade radiologique évalué par scanner T3 et avec une invasion ≥5 mm au-delà de la musculeuse ou T4. Les facteurs de stratification étaient le stade cT, le stade cN et le centre.

Après un suivi médian de 32,5 mois, les taux de survie sans maladie à 3 ans étaient comparables dans les 2 groupes : 78,7% et 76,6% dans le groupe expérimental et standard, respectivement (HR stratifié 0,83, 95 %CI 0,60-1.15 ; p = 0.138). Malgré l'absence notable de différence de survie sans maladie à 3 ans, les taux de survie globale à 3 ans étaient eux, significativement en faveur du traitement péri-opératoire (94,9%) *versus* 88,6% dans le bras standard (HR stratifié 0,47, 95%CI 0,25-0,87 ; p = 0,012).

Cette étude vient renforcer les données de l'étude Foxtrot sur la faisabilité de la chimiothérapie péri-opératoire dans les cancers du côlon. L'absence de bénéfice en survie sans maladie est à analyser. A l'ère de la diminution des indications de chimiothérapie adjuvante, la place de la chimiothérapie péri-opératoire reste à clarifier.

Référence :

(1) Grothey et al. N Engl J Med 2018; 378:1177-1188

Chimiohyperthermie intrapéritonéale adjuvante des cancers coliques p T4

A. Arjona-Sanchez, et al., ESMO® 2022, Abstract # 314O

Les cancers coliques pT4 sont considérés à haut risque de carcinose péritonéale. Dans ces cancers localement avancés, une approche préventive à base d'hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) apparaît séduisante. C'est dans ce contexte qu'a été réalisé l'essai randomisé de phase III multicentrique espagnol HIPECT4 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, en termes de contrôle locorégional à 3 ans, et la tolérance d'une chirurgie avec CHIP à base de mitomycine dans le cancer colique localement avancé opéré.

Au total, 200 patients avec un cancer colique cT4N0-2M0 ont été inclus, dont 184 finalement randomisés entre chirurgie (n=95) et chirurgie + CHIP (n =89) après exclusion de patients M1 ou non résécables sur la base des constations per-opératoires. Les patients recevaient ensuite une chimiothérapie adjuvante selon les recommandations habituelles. Les caractéristiques cliniques et tumorales étaient bien équilibrées entre les 2 bras.

La survie sans récidive locorégionale était significativement augmentée dans le bras chirurgie + CHIP (figure). Ce bénéfice en faveur de la CHIP était observé dans la plupart des sous-groupes, mais de façon particulièrement significative dans le sous-groupe des tumeurs pT4 (figure). Il n'y avait pas de surtoxicité liée à la CHIP.

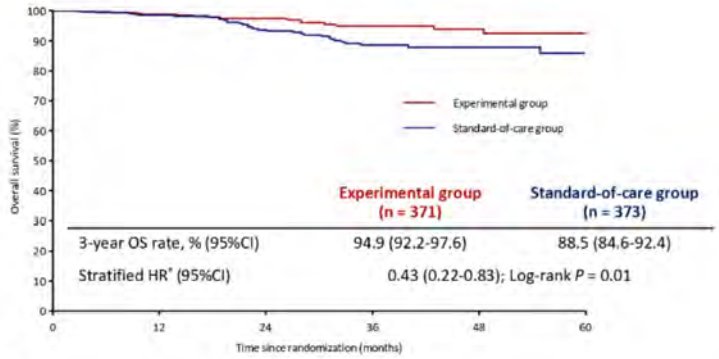
Ces résultats à première vue positifs, ne sont cependant pas de nature à modifier nos pratiques compte tenu de l'absence d'amélioration de la survie sans maladie et de la survie globale avec la CHIP. Après les résultats négatifs de l'essai PRODIGE 7 en métastatique (1) et de l'essai PROPHYLOCHIP dans le cadre d'un second-look en adjuvant des tumeurs localement avancées perforées et/ou avec carcinose localisée ou métastase(s) ovarienne(s) réséquées (2), ce nouvel essai en adjuvant immédiat de nous convainc pas.

Référence

(1) Quenet Lancet Oncology 2021

(2) Goéré Lancet Oncol 2020

Overall Survival (OS) in mITT Population



	Experimental group (n = 371)	Standard-of-care group (n = 373)
3-year OS rate, % (95%CI)	94.9 (92.2-97.6)	88.5 (84.6-92.4)
Stratified HR* (95%CI)	0.43 (0.22-0.83); Log-rank *P* = 0.01	

Number at risk (number censored)						
Experimental group	371 (0)	319 (49)	233 (130)	132 (227)	71 (287)	16 (340)
Standard-of-care group	373 (0)	321 (50)	251 (103)	155 (189)	80 (262)	15 (327)

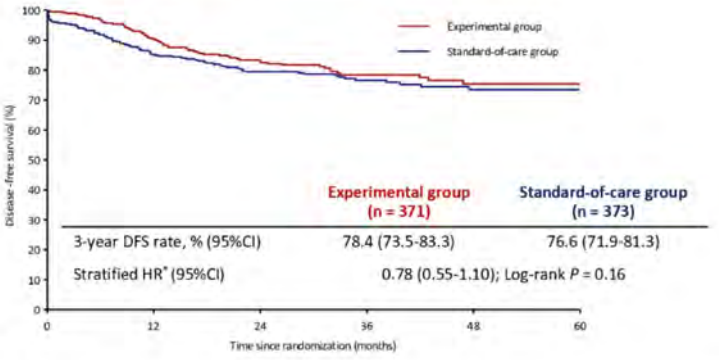
** Stratified factors included center, clinical T stage (cT3 vs cT4), clinical N stage (cN0 vs cN1-2*

2022 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO22 PRESENTED BY: Yanhong Deng, MD PhD

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permissions required for reuse.

ASCO KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Disease-Free Survival (DFS) in mITT Population



	Experimental group (n = 371)	Standard-of-care group (n = 373)
3-year DFS rate, % (95%CI)	78.4 (73.5-83.3)	76.6 (71.9-81.3)
Stratified HR* (95%CI)	0.78 (0.55-1.10); Log-rank *P* = 0.16	

Number at risk (number censored)						
Experimental group	371 (0)	299 (39)	205 (111)	117 (190)	60 (244)	15 (288)
Standard-of-care group	373 (0)	278 (44)	214 (90)	134 (165)	69 (225)	11 (284)

** Stratified factors included center, clinical T stage (cT3 vs cT4), clinical N stage (cN0 vs cN1-2*

2022 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO22 PRESENTED BY: Yanhong Deng, MD PhD

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permissions required for reuse.

ASCO KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Study Design: Multicenter, Randomized, Phase III Trial (NCT02572141)

Key inclusion criteria
- Aged 18-75 yrs
- ECOG PS 0-1
- Biopsy-proven colon adenocarcinoma, at least 12 cm from the anal verge
- Radiologically staged locally advanced (T4 orT3 with ≥5 mm invasion beyond the muscularis propria assessed by CT)

N=738 → R → 1:1

Experimental group
Neoadjuvant chemotherapy mFOLFOX6 (6 cycles) or CAPOX (4 cycles) → Surgery → Adjuvant chemotherapy for 3 months

Standard-of-care group
Surgery → Investigator-choice adjuvant chemotherapy on the basis of pathological TNM stage

Stratified by center, clinical T stage (cT3 vs cT4), clinical N stage (cN0 vs cN1-2)

mFOLFOX6: Oxaliplatin 85 mg/m2, Leucovorin 400 mg/m2, 5-FU 400 mg/m2 IV bolus, followed by 2400 mg/m2 continuous IV infusion over 46 hours; CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m2, Capecitabine 1000 mg/m2 BID Days 1-14, Q3W; Surgery performed within 4 weeks after completion of neoadjuvant chemotherapy.

2022 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO22 PRESENTED BY: Yanhong Deng, MD PhD

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permissions required for reuse.

ASCO KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Traitements adjuvants et néoadjuvants des cancers du rectum

Immunothérapie dans les adénocarcinomes du rectum localement avancés avec instabilité micro satellitaire : préservation d'organe à 100% !

A. Cercek et al., ASCO22, Abstract LBA5

Dans l'essai NICHE l'immunothérapie néoadjuvante permettait un taux de réponse pathologique complète de 69% dans les cancers coliques localisés dMMR/MSI. Ainsi dans les tumeurs dMMR/MSI, la préservation d'organe doit être envisagée. Cette étude a évalué l'intérêt de l'immunothérapie néo-adjuvante dans les adénocarcinomes localement avancés dMMR/MSI.

Les cancers colorectaux (CCR) avec instabilité microsatellitaire (MSI) ou déficience du système MMR (dMMR) sont particulièrement sensibles aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) avec 69% de réponse pathologique complète (pCR) dans les cancers coliques dMMR/MSI d'après l'essai NICHE (Chalabi et al, Nature Medicine 2020). Dans les adénocarcinomes du rectum localement avancés (LARC) le traitement standard reste la radio-chimiothérapie pré-opératoire même en cas de tumeur dMMR/MSI.

L'étude présenté en *late breaking abstract* à l'ASCO 2022 et publiée simultanément dans les *New England Journal of Medicine* avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement par Dostarlimab (anti-PD1) toutes les 3 semaines pendant 6 mois, chez les patients avec un LARC dMMR/MSI. Les patients avec réponse clinique complète (cRC) bénéficiaient d'une stratégie « watch and wait » avec un suivi régulier clinique, endoscopique, et par imagerie (IRM et écho-endoscopie rectales). Une radio-chimiothérapie puis une chirurgie étaient proposées pour les non répondeurs. Le critère principal de jugement comprenait le taux de réponse clinique et de cRC/pRC à 12 mois et l'étude étaient considéré positive s'il y avait au moins 11 cCR sur les 30 patients prévus.

A l'ASCO 2022 ont été présentés les résultats préliminaires sur 14 patients et uniquement le taux de réponse clinique. Tous les patients étaient en cRC. Aucun n'a pas été opéré et tous les patients sont vivants sans récidive après un suivi moyen de 6 mois. Cette étude présente des limites car une cRC ne veut pas dire une pRC, actuellement seuls 14 patients ont été inclus et le suivi est très court. Néanmoins elle envoie un signal fort (si cela était nécessaire) sur l'efficacité de l'immunothérapie dans les tumeurs rectales dMMR/MSI.

Conclusion : l'immunothérapie seule dans les adénocarcinomes du rectum localement avancés dMMR/MSI démontre une efficacité majeure avec 100% de réponse clinique complète. Bien que ces résultats ne permettent pas de valider cette attitude comme un standard à ce stade, ces données très impressionnantes incitent à disposer du statut MSI chez tous les patients pris en charge un cancer du rectum afin de pouvoir discuter à la fois de l'inclusion dans un essai clinique et de la stratégie en cas de tumeurs dMMR/MSI.

Préservation d'organe dans les cancers du rectum : intérêt d'intensification du traitement par immunothérapie ou radiothérapie externe ?

Le traitement standard des cancers du bas/moyen rectum localement avancés repose sur la radio-chimiothérapie (RCT) suivie d'une chirurgie avec exérèse totale du mésorectum (TME). L'association de la capecitabine et de la radiothérapie (CAP50) était le traitement préopératoire standard des cancers du rectum cT3-4N+ avant la parution des résultats des études PRODIGE23 et RAPIDO[1-2]. Les complications et les séquelles potentielles de la chirurgie ont incité le développement de différentes approches avec préservation rectale. L'étude OPRA de phase II publiée récemment dans le JCO a comparé deux séquences thérapeutiques avec chimiothérapie par FOLFOX en néo adjuvant (induction) associé à une RCT préopératoire ou en adjuvant (consolidation). Les résultats de cette étude ont montré une survie sans récidive similaire mais un taux de survie à 3 ans sans TME de 41 % dans le groupe induction *versus* 53 % dans le groupe consolidation (p=0,02).

C'est dans ce contexte que deux phases II monobras ont été présentées et ont discuté une optimisation du traitement néoadjuvant dans le but d'augmenter le taux de préservation d'organe.

Tamberi S. et al. – ASCO 2022 – Abstract LBA 3513

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique de phase II, monobras ayant inclus 60 patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé pour évaluer l'efficacité d'une séquence thérapeutique comportant une RCT (CAP50) suivie de 3 cycles de durvalumab (1500 mg/mois) puis de la chirurgie rectale (10 à 12 semaines après). Parmi les 55 patients évaluables, le taux de réponse pathologique complète (objectif principal) était de 34,5%.

Jensen LH. et al. - ASCO 2022 - Abstract LBA 3514

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique (Danish II) ayant inclus 107 patients avec des tumeurs du rectum cT2-T3 N0-1 traités par RCT (capécitabine) avec une escalade de la radiothérapie à 62 Gy. Le taux de réponse complète clinique était de 86% et le taux de survie à 2 ans sans TME de 61%.

Conclusion : ces approches thérapeutiques d'intensification de radiothérapie ou l'utilisation de l'immunothérapie post-RCT semblent produire des réponses cliniques et/ou pathologiques satisfaisantes dans l'optique d'une stratégie de préservation d'organe. Cependant, ces résultats sont à pondérer quant aux conséquences fonctionnelles potentielles à long terme d'une escalade de dose de RT ou aux résultats négatifs de l'étude de phase II randomisée NRG-GI002 qui n'avait pas montré d'impact positif du pembrolizumab (3). D'autres options encourageantes sont en cours d'évaluation comme l'intensification thérapeutique par FOLFIRINOX ou l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie.

Références :

(1) Conroy T, et al. The Lancet Oncology 2021;22:702–15.

(2) Bahadoer RR, et al. Lancet Oncol 2021;22:29–42.

(3) Rahma OE, et al. JCO 2021; 39:8–8.

La brachythérapie booste la préservation d'organe dans les cancers du rectum : phase III OPERA

Gérard et al, abstract 3512, ASCO 2022

La préservation d'organe est un objectif important de la prise en charge de cancers du rectum localisés. Dans le TNCD, la radio-chimiothérapie (CAP 50 ou CAP 45) est recommandée pour les tumeurs T2 avec marge circonférentielle <2mm et une thérapie totale néo-adjuvante (TNT) pour les cancers T3. Afin d'améliorer le taux de préservation d'organe, une radio-chimiothérapie avec boost par radiothérapie intra-rectale (brachythérapie) a été étudiée dans l'étude OPERA pour des tumeurs T2-T3.

Il s'agit d'une étude internationale de phase III randomisée, ayant inclus, entre 2015 et 2020, 141 patients ayant un cancer du rectum à moins de 10 cm de la marge anale, cT2-CT3a-b, <5cm, occupant moins de 50 % de la circonférence, N0-N1 (mais ganglion < 8mm). Les patients étaient randomisés dans le bras A (radiochimiothérapie CAP45 puis boost radiothérapie externe 9 Gy) ou le bras B (radiochimiothérapie CAP45 + boost local de brachythérapie (3 fois 30 Gy, le boost avant la radiochimiothérapie pour les tumeurs <3cm, après la radiochimiothérapie pour les tumeurs ≥3cm). La réponse était évaluée à la 14e semaine suivant le traitement, à la 20e et 24e

en cas de doute persistant. À la suite de cette évaluation clinique, endoscopique et IRM, une exérèse totale du mésorectum était recommandée en cas de réponse partielle, une stratégie « *wait and watch* » en cas de réponse complète. L'objectif principal était la préservation d'organe sans stomie à 3 ans.

L'étude a inclus 141 patients. Le taux de préservation d'organe à 3 ans était de 59 % dans le groupe A, 81 % dans le groupe B (HR=0,36, IC95% 0,19-0,7, p=0,003). Dans le sous-groupe des tumeurs <3cm, le taux était de 63 % dans le groupe A et 97 % dans le groupe B (HR=0,07, IC95% 0,009-0,57, p=0,012). La réponse clinique complète (ou « presque ») était de 64 % dans le groupe 1,92 % dans le groupe B. Il n'y avait pas de différence de toxicité entre les groupes. Vingt-six patients ont eu une exérèse totale du mésorectum dans le groupe A, 13 dans le groupe B.

Conclusion : Ces résultats de préservation d'organe sont très prometteurs et permettent d'envisager cette stratégie de traitement total néo-adjuvant pour les T3 notamment. La faible disponibilité de la technique est une limite actuelle, la diffusion de la brachythérapie passera par la diffusion du matériel et la définition de sa place dans la stratégie thérapeutique.

Cancer du rectum de stade T2-T3 : l'association radio-chimiothérapie + exérèse transanale : premiers résultats de l'étude espagnole TAU-TEM

ASCO 2022, Abstract#3501

Le traitement de référence des adénocarcinomes du rectum dont le stade est > T1sm1 est l'excision totale du mésorectum (TME). Cette intervention reste associée à une morbidité élevée impactant la qualité de vie. La préservation d'organe par la chirurgie transanale (TEM pour Transanal Endoscopic Microsurgery) permet la préservation d'organe diminuant drastiquement la morbidité comparativement à l'exérèse du rectum. Pour les stades T2 et T3 superficiels, N0, M0 l'excision locale entraîne des taux de récidive élevés. Les premiers résultats d'étude évaluant la radio-chimiothérapie (CRT) préopératoire suivi de TEM ont montré une réduction de la récidive locale.

L'étude TAU-TEM est une phase 3, randomisée ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité et l'amélioration de la morbidité et de la qualité de vie de la séquence CRT-TEM comparativement à l'exérèse totale du mésorectum (TME) chez les patients traités pour un cancer du rectum T2-T3superficiel N0M0. L'étude a inclus les adénocarcinomes du bas ou moyen rectum (<10 cm de la marge anale), un stade T2 ou T3 superficiel (invasion du mésorectum < 5 mm en IRM). L'objectif principal était le taux de récidive locale à 2 ans. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la morbidité, la mortalité, la réponse pathologique des 2 approches. Dans le groupe CRT-TEM, les patients ont reçu 50,4 Gy (+capecitabine) suivi de l'exérèse transanale 8 semaines plus tard. De Juillet 2010 à Octobre 2021, 173 patients ont été randomisés avec au final 66 patients évaluables dans le bras CRT-TEM et 81 patients dans le bras TME. Les principaux résultats de cette étude sont :

– un taux élevé (44,3 %) de réponse pathologique complète après CRT pour ces tumeurs T2-T3 superficielles

– une excellente compliance à la radio-chimiothérapie (98,8% ont reçu la dose prévue)

– une faible morbidité de la séquence CRT-TEM avec moins de complications post-opératoires et d'hospitalisations dans le bras CRT-TEM comparativement au bras TME

– une concordance seulement de 63% entre le staging IRM ou écho-endoscopique pré-CRT et l'évaluation pathologique finale et une concordance de l'ordre de 70% entre l'IRM post-CRT et l'évaluation pathologique.

– Le taux de récidive locale à 2 ans n'est pas encore disponible.

CONCLUSION : cette étude démontre l'efficacité de la RCT (schéma 50,4 Gy + capecitabine) sur les petites lésions (T2-T3 superficiel) rectales avec un taux de réponse pathologique complète de 44% et une baisse de la morbidité via la préservation d'organe. Les taux de récidive locale sont attendus prochainement pour confirmer la validité de l'approche.

Étude STAR-TREC sur la préservation d'organe dans le cancer du rectum : réalité ou fiction ?

ASCO 2022, Abstract#3502

La stratégie nommée « *wait and watch* » consiste, comme son nom l'indique, en une surveillance des patients considérés comme en réponse clinique complète (RcC) après radio-chimiothérapie (RCT). Cependant aucun essai randomisé n'a comparé le traitement non opératoire de préservation d'organe (PO) au traitement de référence par exérèse totale du mésorectum (TME) dans les cancers de petit stade.

L'étude STAR-TREC est une phase II qui a inclus les patients présentant un adénocarcinome rectal de stade ≤T3bN0M et de diamètre ≤40 mm. Ces patients étaient randomisés 1:1:1 avant tout traitement entre TME, PO après radiothérapie courte 5x5 Gy ou PO après RCT (25 x 2 Gy + capecitabine). Les patients inclus dans le bras PO étaient traités selon la réponse au traitement avec une surveillance en cas de réponse complète, une résection transanale en cas de réponse partielle ou une TME en cas de réponse médiocre. La surveillance après PO consistait en une IRM et une rectoscopie tous les 3 mois pendant 24 mois puis tous les 6 mois. L'objectif principal de cette phase 2 était de savoir s'il était possible de recruter 120 patients sur 2 ans pour pouvoir débuter un essai de phase 3.

Les messages principaux sont :

– L'essai de phase 3 est faisable (et est par ailleurs en cours) car cette étude a pu recruter 120 patients sur 2 ans ;

– dans le groupe PO, près de 60% des patients ont une préservation d'organe à 1 an ;

– la survie sans maladie à 2 ans est de 80,5% dans le bras PO *vs.* 88,8% dans le bras TME ;

– la survie sans maladie à 24 mois en excluant les cas de progression locale du rectum sont similaires dans les 2 groupes : 98,6% dans le bras PO *vs.* 97,2% dans le bras TME ;

– pas de différence actuelle de qualité de vie en intention de traiter.

En conclusion, cette étude confirme la faisabilité d'une étude de phase 3 qui vise à mieux définir la place et les risques inhérents à la stratégie « *wait and watch* ». Les principaux résultats à 2 ans semblent rassurants avec une stratégie qui ne semble pas augmenter le risque de récidive à distance tout en permettant la préservation d'organe chez près de 60% des patients à 1 an. Il apparait prudent d'attendre les résultats de la phase 3 pour déterminer les meilleurs candidats pour cette stratégie.

Cancers colorectaux métastatiques

Traitement de première ligne

Quelle séquence en première ligne du CCRm non résécable RAS/BRAF non mutés ? Essai STRATEGIC-1

B. Chibaudel et al., ASCO22, Abs 3504

La séquence optimale pour les thérapies ciblées anti-EGFR et le bevacizumab n'est pas clairement établie chez les patients traités en première ligne (L1) pour un cancer colorectal métastatique (CCRm) non résécable RAS/BRAF non muté. L'étude STRATEGIC menée par le GERCOR-PRODIGE est la première phase III qui compare 2 stratégies dès la L1 chez ces patients.

Au total, 263 patients ont été randomisés 1:1 entre une stratégie basée sur FOLFIRI-Cetuximab en L1 suivie de FOLFOX-bevacizumab en L2 (stratégie A) par rapport à une stratégie basée par FOLFOX-bevacizumab selon un schéma OPTIMOX en L1 puis FOLFIRI-bevacizumab en L2 et un anti-EGFR+-Irinotecan en L3 (stratégie B). Il est à noter que des schémas de maintenance non planifiés et/ou des pauses complètes étaient autorisés dans les 2 bras. L'objectif principal était la supériorité de la stratégie A vs B en termes de durée de contrôle de la maladie définie comme la somme des PFS de chaque séquence thérapeutique.

L'étude est négative avec une durée de contrôle de la maladie équivalente entre les 2 bras. De plus, la stratégie B apportait un meilleur taux de réponse en L1 (82,4% vs 69,7% ; p=<0,001) et apparaissait numériquement supérieure à la stratégie A en termes de survie globale (37,8 vs 34,4 mois, p=0,121).

Conclusion : chez les patients traités pour un CCRm non résécables RAS/BRAF non mutés, les résultats de STRATEGIC-1 couplés à ceux de la phase III PARADIGM présentée en session plénière, confirment l'intérêt de plutôt débuter par une bi-chimiothérapie-anti-EGFR.

Tri *vs* bi-CT + antiEGFR dans le CCRm non résécable : faire plus ne fait pas mieux

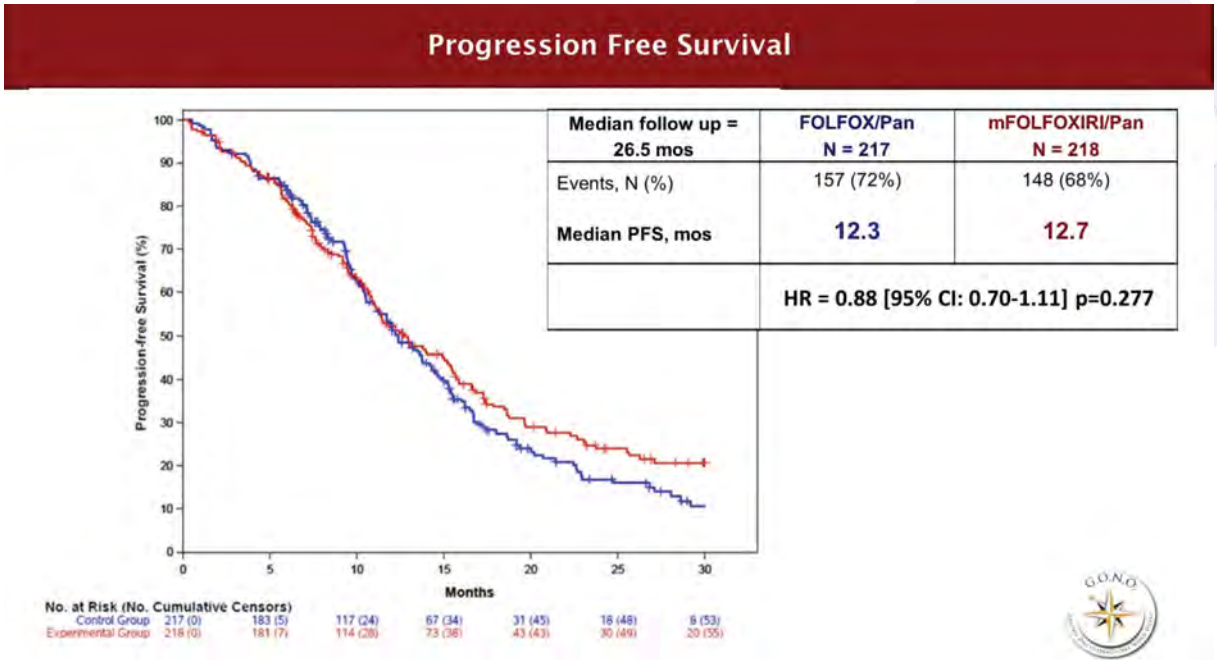
C. Cremolini et al., ASCO22, Abstract LBA3505

Chez les patients traités pour un cancer colorectal métastatique (CCRm) non résécable, RAS et BRAF non mutés, l'association bi-chimiothérapie (bi-CT) + anti-EGFR est le traitement de choix en 1e ligne, en particulier chez les patients présentant une tumeur primitive colique gauche. Plusieurs études de phase II ont aussi montré que la trichimiothérapie (tri-CT) + anti-EGFR (Fornaro et al, Ann Oncol 2013, Modest et al, JCO 2019, Ychou et al, Br J Cancer 2022…), permettait d'obtenir des taux de réponse très élevés avec un profil de tolérance acceptable. Cependant, le bénéfice relatif de l'intensification par triCT + anti-EGFR reste à démontrer dans cette population.

TRIPLETE est une phase III italienne qui a randomisé 435 patients entre un bras expérimental par tri-CT + panitumumab (pmab) et un bras standard par bi-CT (FOLFOX) + pmab. Il est à noter que ces patients ne devaient pas avoir eu de FOLFOX en adjuvant et ne pas être âgés de plus de 75 ans. Plus de 80 % des patients étaient OMS 0 à l'initiation du traitement et seul 12 % des patients avaient des tumeurs primitives localisées à droite.

L'objectif principal de l'étude était de montrer la supériorité du bras intensifié par rapport à la bi-CT + pmab en termes de taux de réponse objective. Cet objectif n'est pas atteint car les taux de réponse objective sont de 73 % *vs* 76 % pour les bras intensifié et standard, respectivement.

La survie sans progression, le taux de résection secondaire R0, la réponse tumorale précoce et la profondeur de la réponse



étaient également non améliorés par la tri-CT + pmab. Les données de survie globale non encore matures n'ont pas été présentées. En revanche et de manière attendue, les taux de diarrhée et de neutropénies grade ¾ étaient supérieurs dans le bras tri-CT + pmab.

L'étude TRIPLETE est négative sur son critère principal. Le schéma intensifié par tri-CT + pmab n'apporte pas de bénéfice par rapport à un schéma standard de bi-CT + pmab chez les patients traités pour un CCRm RAS et BRAF non mutés.

FOLFOX + Panitumumab ou Bevacizumab en 1ère ligne du CCRm RASwt: essai transformé pour les anti-EGFR en cas de cancers du côlon gauche (Étude PARADIGM)

T. Yoshino et al., ASCO22, Abstract LBA1

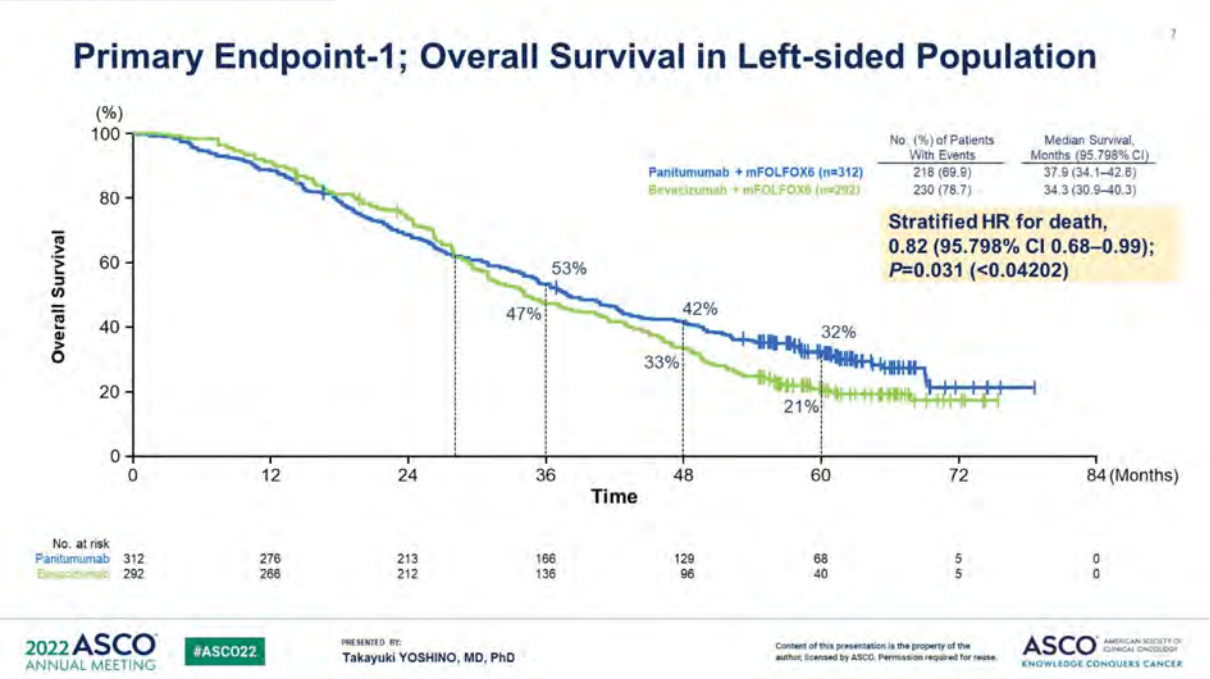
La comparaison entre un anti-EGFR et un anti-VEGF en 1re ligne a fait couler beaucoup d'encre après les études CALGB et FIRE 3, qui toutes deux ne montraient pas de différence significative sur leur critère principal. Les analyses de sous-groupes de ces études, ainsi qu'une analyse *poolée* de 3 essais comparatifs, suggéraient un effet prédictif de la localisation colique gauche pour les anti-EGFR, tandis qu'il existait une tendance en faveur des anti-VEGF pour les tumeurs du colon droit (sauf pour la réponse).

Ces analyses de sous-groupes post-hoc non planifiées ne fournissaient pas, d'un point de vue méthodologique, un niveau de preuve suffisant pour se positionner formellement.

L'objectif principal de l'essai de phase III Japonais PARADIGM était de comparer l'efficacité du Panitumumab et du bevacizumab, combiné au mFOLFOX6, dans une population de patients avec un cancer du côlon gauche, RAS wt. Le critère principal était la survie globale dans cette population. La survie globale dans la population globale comprenant des cancers coliques droits était un critère principal additionnel, conditionné par la positivité du premier.

L'étude a inclus 400 patients traités dans le bras FOLFOX + Panitumumab (dont 312 colon gauche) et 402 dans le bras FOLFOX + Bevacizumab (dont 292 colon gauche).

Dans les cancers du côlon gauche, l'étude était positive sur son critère principal, avec un bénéfice de SG en faveur du FOLFOX + panitumumab dans les CCR coliques gauches (médiane 37,9 mois vs 34,3 mois (HR, 0.82; 95.798% CI, 0.68-0.99, p = 0.031). Le taux de réponse était également augmenté (82,2 % vs 68,6 %), alors que la SSP n'était pas statistiquement différente. Comme dans l'étude FIRE-3, la profondeur de réponse plus im-



portante avec le bras anti-antiEGFR (médianes : -59,4% vs -43,6%) pourrait expliquer l'amélioration de la SG malgré l'absence d'effet sur la SSP.

Dans la population globale intégrant les cancers coliques droits, le bénéfice du FOLFOX + Panitumumab reste significatif sur la SG (médiane 36,2 mois vs 31,3 mois (HR, 0.84; 95 % CI, 0.72-0.98, p = .03) et le taux de réponse (+7,7 %). Cependant, l'analyse de sous-groupe des cancers du côlon droit ne retrouve pas de différence entre les deux thérapies ciblées.

Enfin, les profils de toxicités étaient habituels avec ces schémas. Il faut néanmoins noter un peu plus d'effets secondaires de grade ¾ dans le bras Panitumumab (71,8 % *vs* 64,9 %).

L'étude PARADIGM est positive avec une supériorité en survie globale du groupe FOLFOX + panitumumab par rapport au FOLFOX + Bevacizumab. Cette étude vient donc affirmer, avec une méthodologie robuste, l'intérêt de privilégier les anti-EGFR dès la première ligne pour les patients ayant un cancer colique gauche RAS wt.

CT + Panitumumab ou Bevacizumab en 1ère ligne du CCRm RASwt : Résultats de l'étude CAIRO5

Bond MJ. et al.– ESMO®2022 – LBA.#21

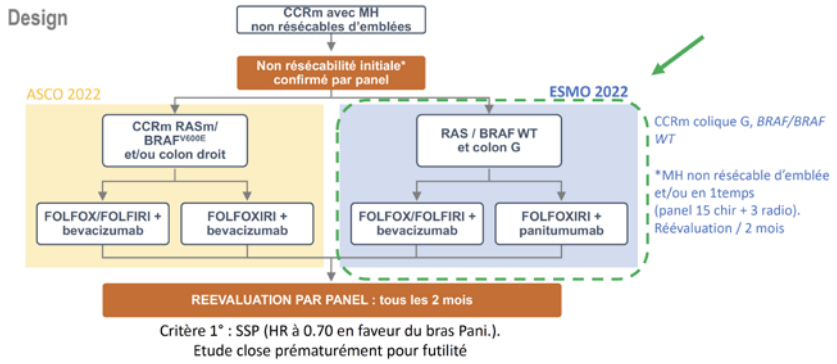
L'étude PARADIGM (voir ci-dessus) présentée à l'ASCO 2022, a montré la supériorité du FOLFOX panitumumab (Pani) par rapport au FOLFOX + béva (BV) dans le CCRm non résécable, colique gauche et *RAS/BRAFWT*.

Dans ce contexte, l'étude CAIRO 5 a présenté les résultats du FOLFOX ou FOLFIRI (selon le choix du patient) associé au Pani ou Beva chez les patients avec un CCRm colique G, *BRAF/BRAF WT*, et traités pour des métastases hépatiques (MH) non résécable d'emblée et/ou en 1 temps (selon un panel de 15 chirurgiens et 3 radiologues). Pour mémoire, les résultats de l'autre partie de CAIRO5 (colon droit et/ou RAS/BRAFmut) ont été présentés à l'ASCO 2022.

Le critère principal était la survie sans progression (SSP) avec un HR attendu à 0.70 en faveur du bras Pani. L'étude a été close prématurément pour futilité avec un total de 236 patients inclus, soit 88 et 92 % avec MH synchrones dans le bras BV et Pani et un nombre médian de 12 MH dans chaque groupe.

Avec un suivi de 44 mois, l'étude est négative sans différence de SSP, respectivement médiane de de SSP de 10.8 dans le bras BV *vs* 10.4 avec le Pani (HR 1.12 ; IC95 : 0.83-1.52, p=0.45). Le taux de réponse objective était en revanche augmenté avec le Pani, 76 vs 52% (p=0.01), soit une profondeur de réponse de 49 *vs* 33% (p<0.01) mais sans différence pour le taux de résection secondaire R0/R1 qui demeurait élevé dans les 2 bras (56 vs 58%). Les toxicités de grade ≥ 3 étaient plus fréquentes dans le bras Pani, 69 vs 52% (p=0.01). Les données de SG sont en attentes.

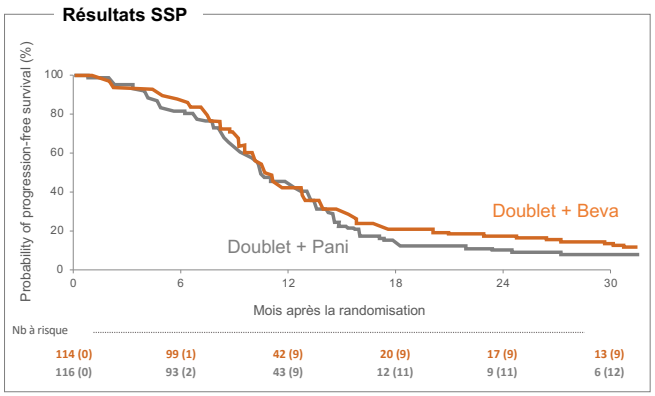
BiCT+ BV vs BiCT+ panitumumab en L1 du CCRm RAS/BRAF WT colique G: Etude CAIRO5



Les résultats de CAIRO5 ne montrent pas de bénéfice en SSP de la biCT + pani *vs* biCT + BV chez les patients avec CCRm RAS/BRAF WT, de primitif colique G et MH exclusives.

En attendant les résultats de la SG, il semble logique de privilégier le doublet + antiEGFR dans cette population.

BiCT+ BV vs BiCT+ panitumumab en L1 du CCRm RAS/BRAF WT colique G: Etude CAIRO5



Tous patients
- SSP médiane de 10.6 *vs* 10.3 m
- HR 1.12 ; IC95 : 0.84-1.50, p=0.44

Patients BRAFm et colon droits exclus (n=14)
- SSP médiane de 10.8 *vs* 10.4 m
- HR 1.12 ; IC95 : 0.83-1.52, p=0.45

La trichimiothérapie + bévacizumab confirme sa place dans les cancers colorectaux avec métastases hépatiques avec critères oncologiques péjoratifs.

C. Punt et al., ASCO22, Abstract LBA3506

La trichimiothérapie + bevacizumab est un standard démontré, depuis les études TRIBE 1 et 2 (Cremolini Lancet oncol 2015 et 2020). Cependant ces études incluaient des patients très hétérogènes. Il est désormais indispensable de calibrer la stratégie thérapeutique aux classifications moléculaires et cliniques ainsi qu'à l'objectif thérapeutique afin de proposer la meilleure option à chaque patient.

La trichimiothérapie + bevacizumab (triCT-BV) dans le cancer colorectal métastatique permet d'améliorer la survie (Cremolini Lancet oncol2015) et d'augmenter la résécabilité des métastases hépatiques (Gruenberger Ann Oncol 2015). L'étude CAIRO5 présentée ce jour s'intéressait à des patients avec métastases hépatiques non résécables et ayant une tumeur de mauvais pronostic, et mauvais candidats aux anti-EGFR, du fait de la présence d'une mutation RAS/BRAF et/ou d'un primitif du colon droit. Le critère principal était la survie sans progression (SSP).

L'étude a inclus 294 patients présentant des métastases hépatiques exclusives, non résécables d'emblée, dont la non-résécabilité était validée par un panel d'expert, et réévaluée régulièrement. La population comprenait 86 % de patients RASmt, 8 % BRAFmt, et 42 % cancer colique droit. Les patients ont reçu une triCT-BV au choix de l'investigateur (bras A ; folfox + BV dans 93%) ou le Folfoxiri + BV (bras B).

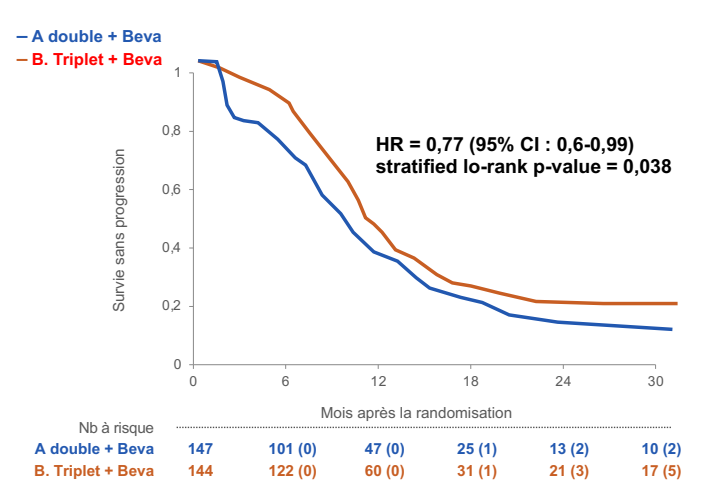
Dans cette population, la triCT-BV permettait une amélioration significative de la SSP, critère principal de l'étude (médiane 10.6 vs 9 mois ; HR 0.74, 95% CI 0.57-0.96, p=0.02), mais également du taux de réponse objective (52 % vs 32 % (p<0.001)) et de résection

R0/R1 (51 % vs 37 % (p=0.02)). Le faible nombre de patients BRAF mt (22 patients) ne permettait pas de conclure spécifiquement dans ce sous-groupe. Enfin, il y avait plus d'effets secondaires de grade 3/4 dans le bras B, en particulier des neutropénies et diarrhées.

Conclusion : bien que les données de survie globale ne soient pas disponibles, cette étude est en faveur de la triCT-BV chez les patients avec métastases hépatiques exclusives non résécables d'emblée, RAS ou BRAF mt, et/ou cancer colique droit, en particulier lorsque la résécabilité secondaire est recherchée.

CAIRO 5

Efficacité



PFS

- Suivi Median 41 mois
- FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab 9,0 mois
- FOLFOXIRI + bevacizumab 10,6 mois
- **HR 0,77 ; 95 % CI 0,60-0,99 ; p = 0,038**

ORR

- FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab 33,3 %
- FOLFOXIRI + bevacizumab 53,5 %
- P < 0,001

Etude positive

Traitement par FOLFOXIRI Bevacizumab dans le CCRm RAS ou BRAF muté : place de l'intensification avec du Nivolumab ? (Essai NIVACOR)

ASCO 2022, Abstract#3509

Le FOLFOXIRI bevacizumab (BEV) est un des schémas de chimiothérapie de référence en 1ère ligne des patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC). L'essai Atezo Tribe avait déjà rapporté des données sur l'association du Folfoxiri BEV à l'atezolizumab (anti-PDL1) comparativement au Folfoxiri BEV seul chez des patients atteints de mCRC quel que soit le statut RAS/RAF. Dans la population mCRC MSS, l'ajout de l'atezolizumab procurait un léger bénéfice de survie sans progression qui restait cependant non significatif (12,9 vs 11,4 mois ; p=0,071) et des taux de réponse similaires (59% vs 64% ; p=0,412).

L'essai NIVACOR était une étude de phase 2 monobras qui a évalué l'ajout du nivolumab (NIV) au FOLFOXIRI/BEV en 1ère ligne des mCRC RAS ou BRAF mutés et indépendamment du statut MSS/MSI. Le critère de jugement principal était le taux de réponse revu par un comité de relecture indépendant. D'octobre 2019 à mars 2021, 73 pts ont été traités. La tumeur primitive était majoritairement localisée dans le colon droit (50,7%). Les caractéristiques moléculaires étaient les suivantes : 87,7 % de mutation RAS, 16,2 % de mutation BRAF et 4,5 % de mut RAS et BRAF ; 10/62 étaient MSI (16,1%), 52/62 (83,9%) MSS, et 11 pts n'ont pas été évalués. Les taux de réponse objectif (ORR) dans la population globale étaient de 76,7%, avec 7 réponses complètes (9,6%) et 49 réponses partielles (67,1%). Le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 97,3%. Seuls 2 (2,7%) patients n'étaient pas évaluables. La médiane de survie sans progression (SSP) était de 10,1 mois (IC95%, 9,4-NE). La SSP à 12 mois était de 53,4%. Dans l'analyse de sous-groupes des patients MSS, le taux de réponse objective était de 78,9%, le DCR

était de 96,2% et la SSP médicale de 9,8 (IC 95% 8,18-15,43) mois (95%CI 8,18-15,24). Les toxicités semblaient comparables à celles habituellement rencontrées avec le Folfoxiri BEV.

Conclusions : Cette étude non randomisée confirme l'efficacité et la faisabilité de l'association anti-PD(L)1 + Folfoxiri BEV en 1ère ligne des mCRC mutés RAS/BRAF. Le développement de biomarqueurs dans la population mCRC MSS reste cependant nécessaire pour identifier la population tirant le maximum de bénéfice de cette association.

Traitement d'entretien et pause après la première ligne

Entretien par 5FU/capecitabine + avastin après Folfiri + cetuximab : un changement gagnant dans le CCRm?

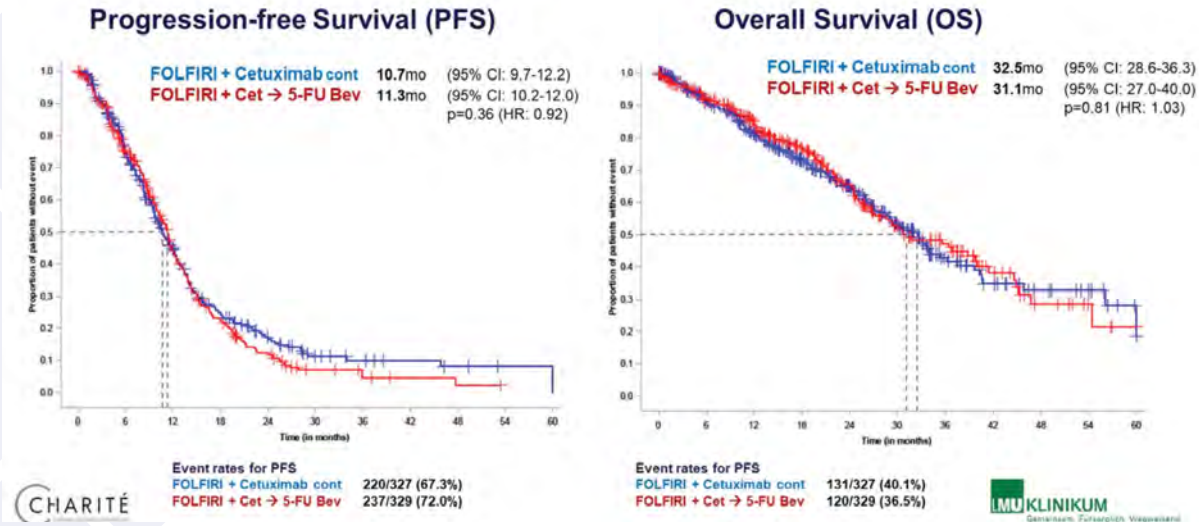
S. Stintzing et al., ASCO22, Abstract 3519

La désescalade pour un traitement de maintenance par 5FU/capecitabine +/- bevacizumab après 4 à 6 mois d'une chimiothérapie est un standard thérapeutique largement démontré, après une chimiothérapie de 1re ligne à base de bevacizumab, mais sa place après une induction à base d'anti-EGFR est peu connue.

Après un traitement d'induction par chimiothérapie + anti-EGFR, la place d'un traitement de maintenance a un niveau de preuve limité, n'ayant fait l'objet que d'étude de phase II. Par ailleurs, un switch précoce de thérapie ciblée après anti-EGFR pourrait théoriquement prévenir l'apparition de résistance acquise aux anti-EGFR. Le switch-maintenance par une fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab est l'option privilégiée par le TNCD, bien que n'ayant pas été validée chez les patients ayant reçu une induction à base d'anti-EGFR. L'objectif de l'essai de phase III Fire 4 est de démontrer la supériorité de ce schéma de switch maintenance par FP/bevacizumab par rapport à la poursuite d'une chimiothérapie d'induction par Folfiri Cetuximab.

Au total, 672 patients ont été randomisés pour un schéma de maintenance par FP/beva ou la poursuite du Folfiri cetuximab. Le traitement pouvait durer de 8 (en cas de réponse) à 12 semaines (en cas de maladie stable).

Il n'a pas été observé de différence de SSP entre la poursuite du Folfiri Cetuximab et le switch-maintenance (10,7 mois vs 11.3 mois ; HR 0.92 (95% CI: 0.76-1.10), p = 0.36). La survie globale n'était pas non plus différente.



Conclusion : le switch-maintenance par FP/bevacizumab après induction par Folfiri + cetuximab n'améliore pas la survie des patients. Cependant, la stratégie de désescalade n'est pas non plus délétère. L'option de désescalade peut ainsi se discuter.

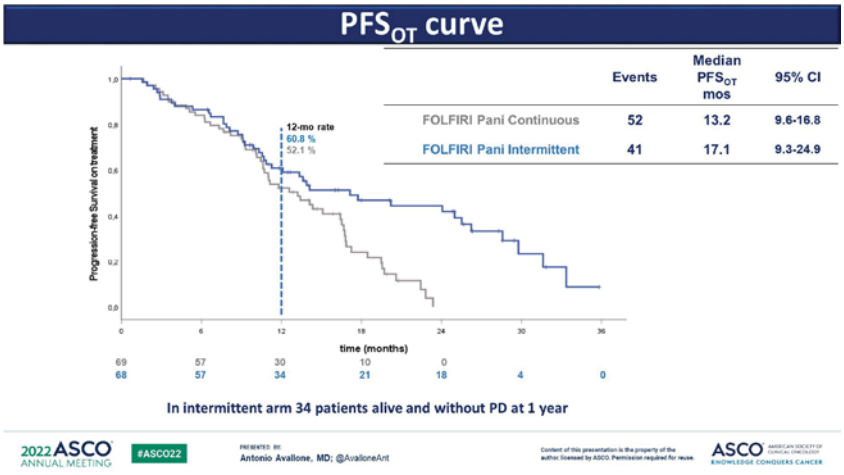
Après une induction par FOLFIRI + anti-EGFR pour un CCRm : faut-il continuer, changer ou tout arrêter ?

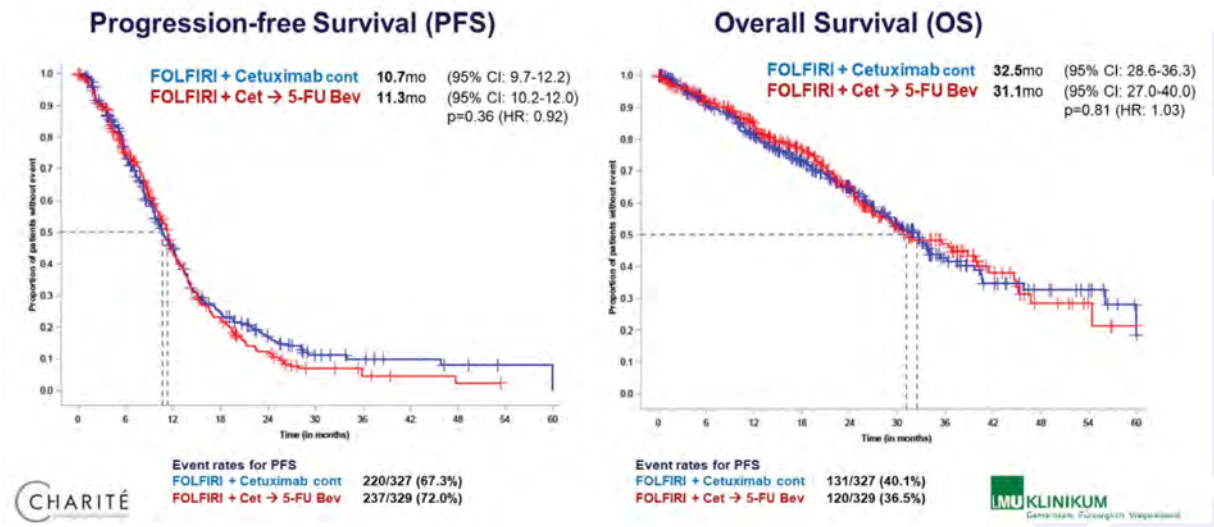
Après un traitement d'induction par chimiothérapie (CT) + anti-EGFR, la place d'un traitement de maintenance ou d'une pause thérapeutique a un niveau de preuve limité dans le cancer colorectal (CCRm), n'ayant fait l'objet que d'études de phase II. L'arrêt précoce des anti-EGFR pourrait théoriquement prévenir l'apparition de résistance acquise aux anti-EGFR. Des stratégies de maintenance sans anti-EGFR, de switch de thérapies ciblées ou de pause pourraient donc avoir leur place.

Plusieurs études de phase II récentes sont en faveur d'un traitement d'entretien par 5FU + anti-EGFR (Munemoto Eur J Cancer, 2019 ; Modest J Clin Oncol 2022). Deux études présentées lors de ce congrès ont testé l'interruption des anti-EGFR après 4 à 6 mois de traitement, comparé à la poursuite du traitement d'induction.

Abstract 3519 correspond à l'étude FIRE 4, phase III randomisée, comparant chez 672 patients un schéma de switch-maintenance par FP + bevacizumab après 8 à 12 semaines d'induction par rapport à la poursuite d'une CT d'induction par Folfiri Cetuximab. Dans cette étude, il n'a pas été observé de différence de SSP entre la poursuite du Folfiri Cetuximab et le switch-maintenance (10,7 mois vs 11.3 mois ; HR 0.92 (95% CI: 0.76-1.10), p = 0.36). La survie globale n'était pas non plus différente.

Abstract 3503 correspond à l'étude IMPROVE, essai de phase II randomisé, comparant chez 137 patients un traitement par folfiri + panitumumab en continu jusqu'à progression, à un schéma intermittent, avec une pause après 4 mois de traitement, et lors de la progression, la reprise du traitement d'induction pour 4 mois. L'objectif principal de





cette étude était la SSP sous traitement (SSPst), ne tenant donc pas compte des progressions survenues lors des séquences de pause.

Les résultats sont en faveur de la pause thérapeutique avec une SSPst médiane de 17,1 mois vs 13,2 mois sous traitement continu. De plus, le traitement intermittent permettait de diminuer le taux de toxicité cutané de grade 3/4 (13% vs 25%). Cependant, les données de SSP brute et de SG n'ont pas été communiquées.

Conclusion :

Ces deux études apportent des arguments en faveur d'une stratégie de désescalade après une chimiothérapie d'induction avec anti-EGFR :

– Le switch-maintenance par FP/bevacizumab après induction par Folfiri + cetuximab n'améliore pas la survie des patients. Cependant, la stratégie de désescalade n'est pas non plus délétère.

– La pause thérapeutique permet d'augmenter la SSPst et de diminuer la toxicité cutanée.

Ces options de désescalade peuvent ainsi se discuter au cas par cas, en alternative à une maintenance par 5FU + anti-EGFR, en l'absence d'étude de phase III comparant ces différentes stratégies.

Références :

(1) S. Stintzing et al., ASCO22, Abs 3519

(2) A. Avallone et al. ASCO22, Abs 3503

CCRm RAS/BRAF sauvages : échec du Cetuximab seul en entretien. Résultats de l'étude ERMES

Orlandi et al.– ESMO®2022 – LBA.#22

L'étude de phase III ERMES a comparé, dans les cancers colorectaux métastatiques RAS et BRAF sauvages (mCRC), le traitement par FOLFIRI/Cetuximab jusqu'à progression (groupe classique) au traitement d'induction par FOLFIRI/Cetuximab (8 cycles) suivi par un traitement d'entretien avec du Cetuximab seul jusqu'à progression (groupe entretien). Cette phase III se justifiait en raison de données controversées une fois la maladie contrôlée en L1 : maintien de la dose maximale tolérée ou désescalade ?

Dans cette étude, 606 patients ont été randomisés (1 :1) entre les groupes « classique » (n=300) et « entretien » (n=306). Les 2 critères d'évaluation principaux étaient une survie sans progression non inférieure dans la population du protocole modifié (mPP) (patients traités au-delà du cycle 8) et une incidence plus faible d'évènements indésirables de grade ≥3 pour le bras entretien par rapport au bras standard. L'étude était une étude de non-infériorité et nécessitait 386 événements et la limite supérieure du HR avait été fixée à 1,33. 40% des patients (deux fois plus que les 20% attendus) dans chaque groupe ont été exclus à l'issue des 8 cycles initiaux de chimiothérapie.

Dans la population mPP (bras standard n=154 ; bras entretien n=183), la survie sans progression médiane était de 12,2 mois vs 10,0 mois (HR 1,3, p= 0,43) et la survie globale médiane était de 36,6 vs 30,7 mois (HR 0,81 ; p 0,22) dans les bras standard et entretien, respectivement.

Dans la population ayant reçu au moins une dose, la survie sans progression médiane était de 10,7 mois vs 9 mois (HR 1,1; p 0,39) et la survie globale médiane était de 31 vs 25,3 mois (HR 0,9; p 0,32) dans les bras standard et entretien, respectivement.

Le taux d'évènements indésirables de G ≥3 était plus faible dans le bras entretien par rapport au bras standard (39,9 vs 44,2 %).

L'étude ERMES n'a pas réussi à démontrer la non-infériorité de l'entretien avec Cetuximab seul après 8 cycles d'induction par FOLFIRI/Cetuximab. Le cetuximab seul en traitement d'entretien dans ce contexte n'est donc pas validé.

Traitements des lignes ultérieures

Nouvelles données d'efficacité du rechallenge des anti-EGFR guidé par l'analyse de l'ADN tumoral circulant dans le CCRm RAS/BRAF sauvages

Chez des patients atteints de CCRm RAS/BRAF V600E non mutés, la réexposition à un anti-EGFR précédemment utilisé a été suggéré (Rechallenge). L'étude CRICKET (Cremolini et al, JAMA Oncol 2019) et surtout l'étude CHRONOS (Sartore-Bianchi et al, ASCO 2021) ont rapporté l'intérêt clinique d'y associer l'analyse de l'ADN tumoral circulant pour mieux sélectionner les patients susceptibles d'en tirer bénéfice.

Deux études présentées dans la session « Poster Discussion » de ce jour viennent apporter des données complémentaires.

Y. Kagawa et al, Abs 3518. La première étude (PURSUIT) visait à évaluer le taux de réponse de l'association Irinotecan-panitumumab chez 50 patients ayant bénéficié, avec succès (au moins une réponse partielle), d'un traitement à base d'anti-EGFR sur une ligne antérieure, avec un intervalle libre sans anti-EGFR>4 mois. Ces patients ne devaient pas avoir de mutation RAS détectée sur l'ADN tumoral circulant avant le rechallenge.

L'hypothèse initiale de 25 % de réponse n'est pas atteinte puisque seulement 14% des patients (IC90% : 7,8%-23,9%) ont obtenu une réponse partielle. Les analyses de sous-groupe montraient cependant que les patients qui avaient un long intervalle libre sans anti-EGFR(>1an) et ceux qui ne présentaient pas de mutation RAS lors de la première progression sous anti-EGFR (n=31) pourraient tirer un meilleur bénéfice du rechallenge que les autres (respectivement : 44,4% vs 7,3% ; p=0,0037 et 16% vs 0% ; p=0,25).

C Parseghian et al, Abs 3520. La deuxième étude menée par l'équipe du MD Anderson visait à évaluer le taux de réponse du rechallenge par anti-EGFR plus ou moins associé à un inhibiteur de MEK (trametinib), en fonction des données qualitatives de l'ADN circulant pré-thérapeutique (recherche de mutations EGFR/RAS/BRAF/MAP2K1) chez des patients (n=54) atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire qui avaient préalablement tiré bénéfice (>16 sem) d'un traitement à base d'anti-EGFR.

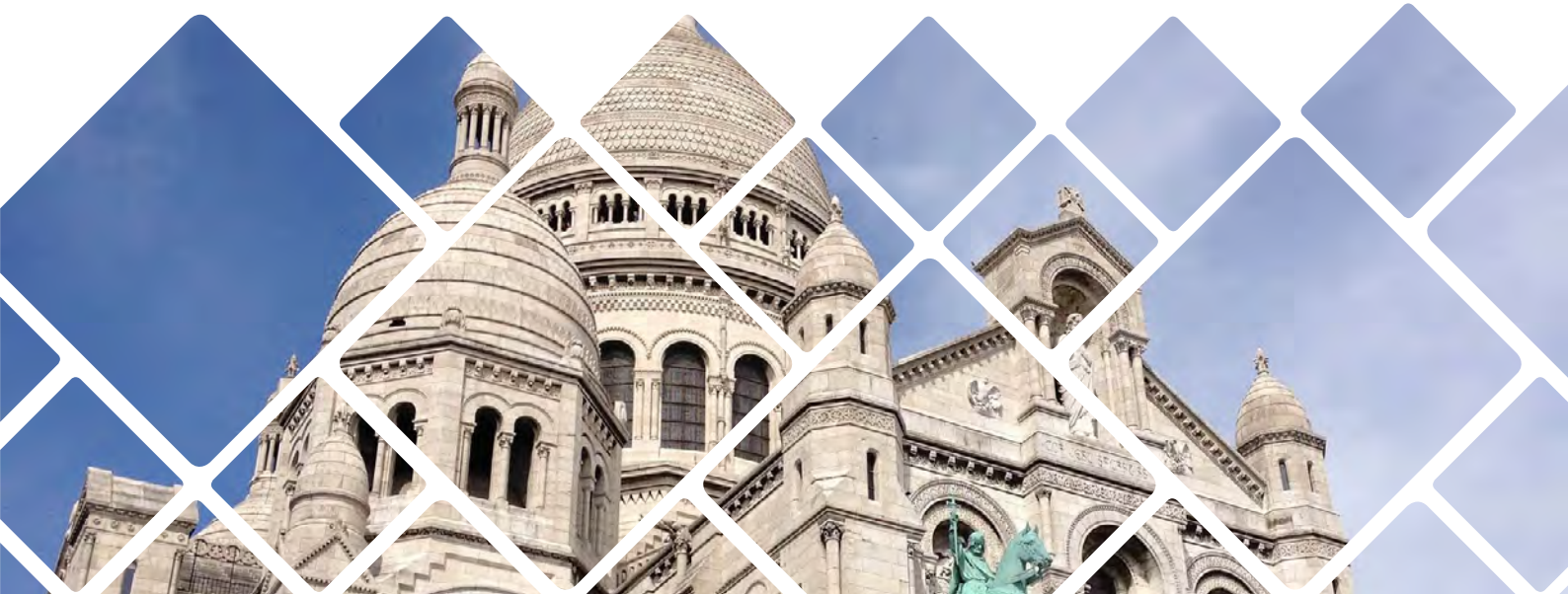
Ainsi, les patients étaient répartis en 3 groupes selon les altérations détectées au niveau circulant : panitumumab en cas de mutation EGFR ; panitumumab+tremetinib en cas de mutations RAS/BRAF/MAP2K1 et panitumumab en cas d'absence de mutation sur ces cibles. Le taux de réponse était de 0% dans les 2 groupes avec mutations et de 20% dans le groupe sans mutation. 22 patients des 2 groupes traités par panitumumab seul ont bénéficié d'un cross-over vers la combinaison avec le trametinib mais aucun n'a obtenu de réponse. L'intervalle libre sans anti-EGFR et la durée de réponse initiale à l'anti-EGFR semblaient aussi influencer l'efficacité du rechallenge.

CONCLUSION : Ces 2 nouvelles études prospectives de rechallenge confirment l'intérêt de guider cette stratégie par une analyse qualitative de l'ADN circulant pour obtenir un bénéfice clinique même si les taux de réponse obtenus sont numériquement inférieurs à celui constaté dans l'étude CHRONOS. L'ajout d'un anti-MEK ne permet pas de resensibiliser les patients à l'anti-EGFR en cas de mutation détectée sur la voie de l'anti-EGFR.

Référence :

(1) Y. Kagawa et al, Abs 3518

(2) C Parseghian et al, Abs 3520, ASCO22



Cancer colorectal métastatique multirésistant : le fruquintinib, un nouvel anti-angiogénique, nous fait sortir de l'impasse ! Résultats de l'étude FRESCO-2

A. Dasari, et al., ESMO® 2022, Abs # LBA25

Après progression sous tous les traitements classiques à base de 5-FU, oxaliplatine, irinotecan, anti-VEGF, anti-EGFR (si RAS non muté), regorafenib et trifluridine-tipiracil, inhibiteurs de PD(L)1 le cas échéant, il n'existe actuellement aucun standard et nous sommes souvent à la recherche d'un essai thérapeutique pour les patients, assez nombreux, qui restent en forme à ce stade.

C'est dans ce contexte que l'essai randomisé de phase III FRESCO-2 a été réalisé dans l'objectif de confirmer, dans une population occidentale, les résultats positifs de l'essai chinois de phase III FRESCO qui montrait une amélioration significative de la survie globale (9,3 vs 6,6 mois ; p<0,001) et sans progression (3,7 vs 1,8 mois ; p<0,001) comparé au placebo avec le fruquintinib, un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) oral aux propriétés anti-angiogéniques, ciblant de manière sélective les VEGFR1,2 et 3 (1).

L'essai FRESCO-2 a inclus un total de 687 patients selon un ratio 2 :1 pour recevoir le Fruquintinib à la dose de 5 mg/j (n=458) ou un placebo (n=229), 3 semaines/4 avec pour objectif principal la survie globale. Les patients devaient avoir un CCRm refractaires et reçu le regorfenib et/ou le trifluridine-tipiracil. La population, dont l'âge médian était de 64 ans, était massivement occidentale (Europe 72%, Amérique du Nord 18%) avec seulement 10% d'Asiatiques. Concernant les traitements antérieurs, 96% des patients avaient reçu un anti-VEGF, 39% un anti-EGFR, plus de 90% le trifluridine-tipiracil et 60% le regorafenib.

Les résultats sont impressionnants à ce stade de maladie de maladie très avancée puisque le Fruquintinib était associé à:

- Une amélioration significative de la survie globale avec une médiane de 7,4 mois vs 4,8 mois (HR 0,66 ; p< 0,001) (figure 1)
- Une amélioration significative de la survie sans progression avec une médiane de 3,7 mois vs 1,8 mois (HR 0,32 ; p< 0,001) (figure 2)
- Ce bénéfice était observé dans tous les sous-groupes et notamment que les patients aient reçu le regorafenib, le trifluridine-tipiracil ou les deux molécules.
- Un taux de contrôle tumoral plus important (55% vs 16% ; p<0,001).
- 7 patients ont eu une réponse objective, tous dans le bras fruquintinib.
- Une tolérance tout à fait acceptable, avec un taux de toxicité de grade ≥ 3 de 36% vs 11% dans le bras placebo. Les principaux effets secondaires sévères étant l'HTA (13%), la fatigue (7%), les autres toxicités étant de grade 1-2 (syndrome main-pied, hypothyroïdie, anorexie, diarrhée).

Avec cette étude occidentale positive, le Fruquintinib se positionne en nouveau standard dans les CCRm lourdement pré-traités après traitement par regorafenib et/ou trifluridine-tipiracil. Espérons que cet ITK puisse obtenir rapidement un enregistrement européen... et un remboursement !

Référence :

(1) Li J. et al. JAMA 2018

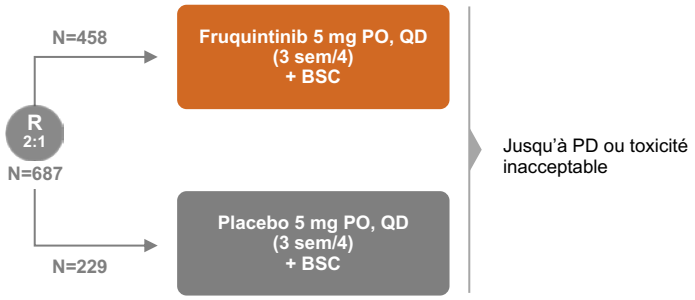
FRESCO-2:

Design

- Phase III internationale

Patient eligibility:

- TTT antérieur par FP, oxaliplatine and irinotecan, anti-VEGF et si *RAS* wild type, anti-EGFR
- Progression, ou intolerance au, TAS-102 and/or regorafenib
- TTT antérieur avec un ICI ou BRAFi si indiqué



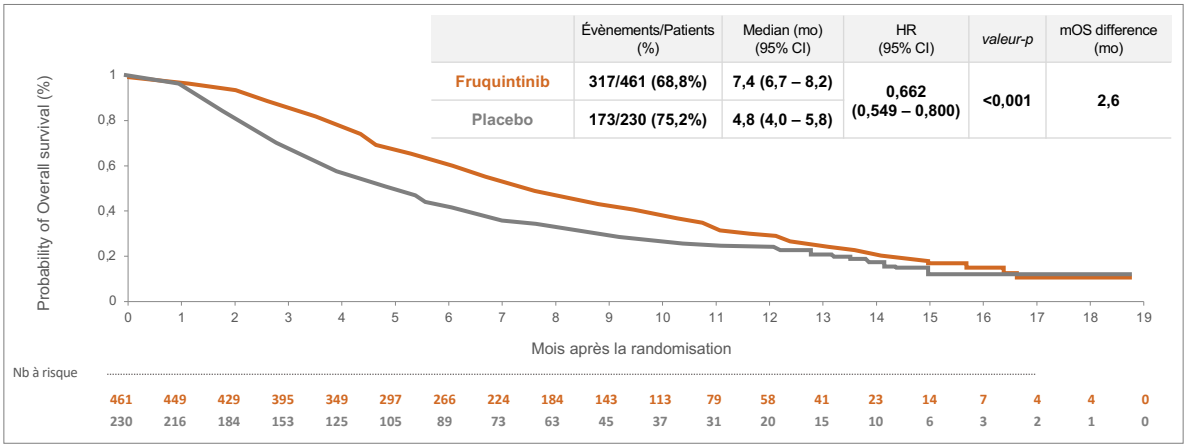
- Facteurs de stratification:
  - → TTT antérieur (rego ou TAS102 ou rego et TAS102)
  - → Statut RAS (muté vs WT)
  - → Durée de la maladie métastatique (≤ ou > 18 mois)

Objectif principal: Survie globale

FRESCO-2:

Survie globale

	Évènements/Patients (%)	Median (mo) (95% CI)	HR (95% CI)	*valeur-p*	mOS difference (mo)
Fruquintinib	317/461 (68,8%)	7,4 (6,7 – 8,2)	0,662 (0,549 – 0,800)	<0,001	2,6
Placebo	173/230 (75,2%)	4,8 (4,0 – 5,8)			

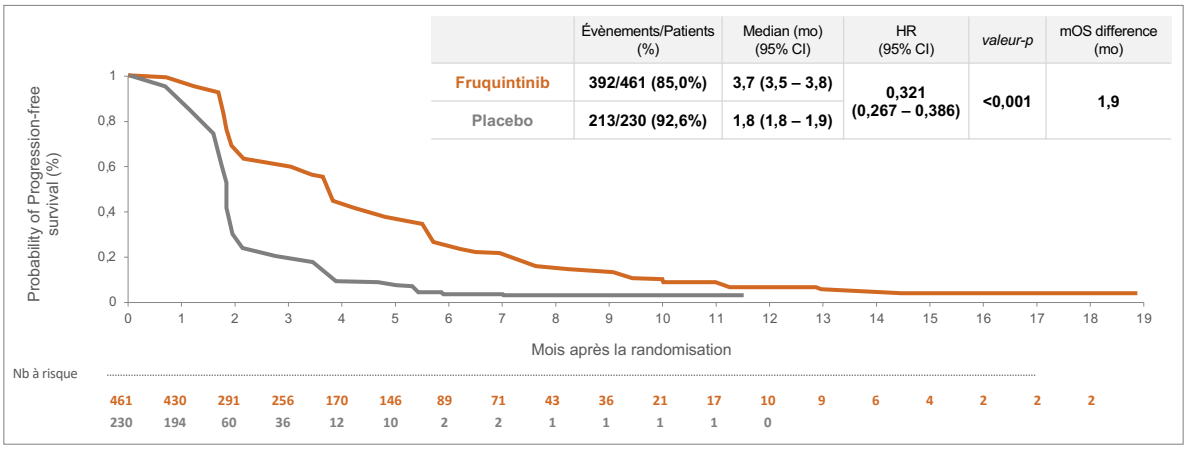


anti-cancer ultérieur bien équilibré entre les 2 bras:
29,4% fruquintinib arm vs **34,3% placebo arm**

FRESCO-2:

Survie sans progression

	Évènements/Patients (%)	Median (mo) (95% CI)	HR (95% CI)	*valeur-p*	mOS difference (mo)
Fruquintinib	392/461 (85,0%)	3,7 (3,5 – 3,8)	0,321 (0,267 – 0,386)	<0,001	1,9
Placebo	213/230 (92,6%)	1,8 (1,8 – 1,9)			



Tumeurs dMMR/MSI

CCRm dMMR/MSI : la bi-immunothérapie cherche sa place !

M. Overman et al., ASCO22, Abstract 3510

Plusieurs études ont montré une efficacité majeure de l'immunothérapie dans les cancers colorectaux métastatiques avec instabilité microsatellitaire (dMMR/MSI) avec des taux de contrôle de la maladie de l'ordre de 70 % et une tolérance acceptable. Reste l'inconnu de la double immunothérapie (anti-PD1 plus anti-CTLA4) ? Les résultats actualisés de l'étude CheckMate 142 (Nivolumab +/- Ipilimumab) ont été présentés à l'ASCO 2022 en proposant un début de réponse dans les cancers colorectaux métastatiques (dMMR/MSI).

L'essai CheckMate 142 évaluait le nivolumab (nivo), un anti-PD-1 seul ou en combinaison avec l'ipililumab (ipi), un anti-CTLA4, chez les patients avec un CCRm dMMR/MSI. Dans cet essai non randomisé, il y avait 3 cohortes : nivo 3 mg/kg toutes les 2 semaines (C1, n=74) ou nivo 3 mg/kg plus ipi 1 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) suivi de nivo 3 mg/kg toutes les 2 semaines (C2, n=119) chez les patients ayant progressé après au moins une ligne de chimiothérapie et du nivo 3 mg/kg plus ipi 1 mg/kg toutes les 3 semaines en 1re ligne de traitement (C3, n=45). Le critère principal d'évaluation était la réponse objective évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.

Plus de 90 % des patients ont arrêté le traitement soit pour progression (36 %) soit pour bénéfice clinique maximal (27 %). Dans le bras nivo seul (C1), le taux de survie sans progression (SSP) à 12 mois était de 50 % et augmentait à 71 % dans le bras nivo plus ipi (C3). Ces résultats sont confirmés à long terme avec des SSP à 4 ans de 36 %, 54 % et 51% dans les cohortes C1, C2 et C3, respectivement. Les survies globales à 4 ans étaient de 4 9%, 71 % et 72 %. Les analyses de sous-groupes montrent une efficacité similaire, notamment en cas de mutation *RAS* ou *BRAF*. Les toxicités immuno-reliées sont comme attendues un peu plus importantes avec la double immunothérapie (32%) qu'avec la première (16%).

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude randomisée, la comparaison indirecte des bras nivo *versus* nivo + ipi suggère une efficacité supérieure de la double immunothérapie, indépendamment de la ligne de traitement. Des essais randomisés de phase III comparant mono *versus* bi-immunothérapie en 1re ligne de traitement sont en cours (CheckMate 8HW).

Cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E

Une élégante recherche des mécanismes de résistance par ADNtc

Kopetz S et al.– ESMO®2022 – 316O

Dans l'étude randomisée de phase III BEACON, le schéma Encorafenib + Cetuximab a amélioré la survie globale et le taux de réponse objective des patients un cancer colorectal métastatique BRAF V600E-muté prétraité.

Une analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) de ces patients vient de nous être ici présentée. Les altérations somatiques, y compris les mutations non synonymes, l'amplification (focale/amplifiée) et les réarrangements ont été recherchés afin d 'explorer les mécanismes de résistance.

Au total 320 échantillons sur les 665 patients (48,1%) ont pu être analysés.

- Les mutations BRAF V600E étaient détectables dans l'ADNtc au diagnostic et lors de la progression dans 89,0 % et 88,7 % des cas, respectivement.
- Les altérations de résistance les plus fréquemment acquises

consistaient en des mutations de KRAS et NRAS et une amplification de MET dans le bras Encorafenib + cetuximab (44,6 %, 36,6 % et 17,0 %, respectivement) par rapport au bras contrôle (0 %, 3,2 % et 0 %, respectivement).

• A noter que des mutations de MAP2K1 ont été acquises chez 16,1% des patients traités par Encorafenib + Cetuximab.

Ces analyses confirment que la recherche d'ADNtc est une technique fiable et sensible. Elle permet également d'identifier dans le cancer colorectal muté V600E un mécanisme de résistance au traitement (réactivation de la voie MAPK).

Cancer colorectal métastatique avec mutation KRAS G12C

Une place de choix pour l'adagrasib et le sotorasib

Environ 33% des mutations RAS sont situées sur le codon 12 du gène *KRAS* avec 3-4% de mutation $KRAS^{G12C}$, ces mutations entrainant une activité oncogénique. Dans ce contexte, des inhibiteurs spécifiques des mutations $KRAS^{G12C}$ ont été intensivement développés avec des premiers résultats très prometteurs dans le CCRm avec le sotorasib (Lancet Oncol 2022) et l'adgrasib (ESMO 2021, LBA6). Les données actualisées de ces 2 études ont été présentées et notamment celles en associations avec un antiEGFR.

LBA24 : L'étude KRYSTAL-1 visait à évaluer l'Adagrasib (MRTX849), molécule inhibitrice de $KRAS^{G12C}$, seul ou en association avec le cetuximab (CTX) chez de patients prétraités pour un CCRm (médiane 3 lignes). La dose de L'Adagrasib était 600 mg x 2/jour et le CTX sur un schéma hebdomadaire ou bi-mensuel. Les données actualisées ont été présentées avec 44 patients traités par Adagrasib monothérapie et 32 par Adagrasib + CTX.

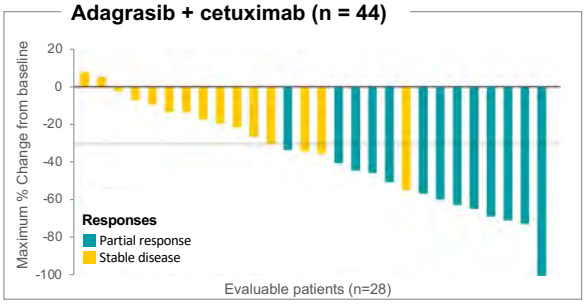
– Pour le bras Adagrasib monothérapie :

• Un taux de RO chez 8/43 (19%) des patients évaluables et un taux de contrôle chez 37/43 (86%)

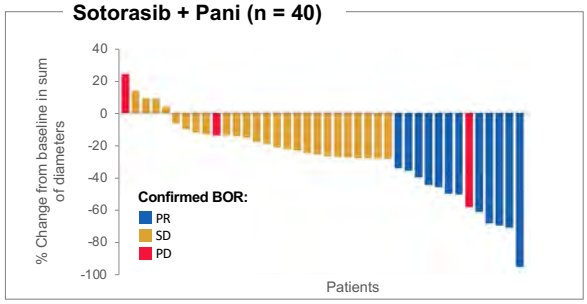
• Une durée médiane de réponse de 4.3 mois, une médiane de SSP 5.6 mois et une médiane de SG de 19.8 mois

Inhibiteur *KRAS^{G12}* + anti-EGFR dans le CCRm prétraités

Résultats



- Taux de RO :19% et taux de contrôle: 86%
  - → Médiane de réponse de 4.3 mois
  - → Médiane de SSP 5.6 mois et de SG de 19.8 mois
  - → Toxicités grade ¾ : 16%, aucun DC toxique.



- Taux de RO : 30% et taux de contrôle : 93%
  - → Durée médiane de réponse de 4.4 mois
  - → Médiane de SSP de 5.7 m (SG : non atteinte)
  - → Toxicité grade ¾ 23% , aucun DC toxique

Prometteur, études de phase III en cours

• Des effets secondaires de grade ¾ chez 34% sans décès toxique.

– Pour le bras Adagrasib + CTX :

• Un taux de RO chez 13/28 (43%) des patients évaluables et un taux de contrôle chez 28/28 (100%)

• Une médiane de SSP 6.9 mois et de SG de 13.4 mois

• Des effets secondaires grade ¾ chez 16% sans décès toxique.

Abs 3150 : Suites aux résultats en monothérapie (*Lancet Oncol 2022*), l'étude CodeBreak101 visait à évaluer le sotorasib (AMG510) (960 mg/jour) associé au panitumumab (Pani) dans les cancers solides avec mutation $KRAS^{G12C}$ dont 40 patients avec un CCRm prétraités (médiane 2 lignes). Les résultats ont notamment montré :

• Concernant le critère principal sur la tolérance, des effets secondaires tous grades ont été observés chez 93% des patients dont 23% de grade 3, et aucun décès toxique. Les principaux effets étaient cutanés et digestifs (diarrhée) .

• Un taux de RO de 30% et taux de contrôle de 93%, sans différence selon la localisation du primitif.

• Une durée médiane de réponse de 4.4 mois et une médiane de SSP de 5.7 m et non atteinte pour la SG.

Ces résultats montrent que l'inhibition sélective des mutations $KRAS^{G12C}$ est cliniquement pertinente dans le CCRm avec augmentation de l'efficacité en cas d'association aux antiEGFR. Si ces données actualisées sont très prometteuses, les études randomisées sont en cours afin de pouvoir en faire un possible standard dans le CCRm avec mutations $KRAS^{G12C}$.

Référence :

Klempner S *et al.*– ESMO®2022 – LBA.#24

Kuboki Y *et al.*– ESMO®2022 Abs#3150

Problème de la résection du primitif dans le CCRm

Pas d'impact pronostique de la résection de la tumeur primitive colorectale dans le CCRm non résécable

N. Rahbari et al., ASCO22, Abstract LBA3507

Chez les patients traités pour un cancer colorectal métastatique (CCRm) synchrones non résécables, l'intérêt de la chirurgie de la tumeur primitive non symptomatique reste encore débattu. L'analyse *poolée* de 4 études randomisées françaises de patients traités en 1e ligne concluait en effet que la chirurgie était un facteur indépendant de survie (Faron et al, Eur J Cancer 2015) alors qu'aucun bénéfice n'était observé entre chirurgie vs CT d'emblée dans une phase III récente japonaise (Kanemitsu et al, JCO 2021).

Dans ce contexte, un groupe allemand et espagnol ont *poolé* les résultats de leurs études respectives. Au total, 393 patients ont été analysés avec 206 randomisés dans le bras chirurgie d'emblée suivie d'une chimiothérapie (CT) (protocole laissé libre à l'investigateur) et 187 dans le bras par CT d'emblée. Le critère principal était la survie globale.

Les principaux résultats ont montré :

• pas de différence de survie globale entre le bras chirurgie et le bras CT avec une médiane respectivement de 16,7 vs 18,6 mois (NS).

• plus de patients ne recevant pas la CT dans le bras chirurgie (24,1 vs 6,4%).

– seuls 6 patients du bras CT d'emblée ont bénéficié d'une chirurgie du primitif au cours de leur prise en charge.

Conclusion : la résection de la tumeur primitive n'améliore pas la survie des patients traités pour un CCRm non résécables et asymptomatiques de leur tumeur primitive. La CT de première intention reste le standard chez ces patients.

Cancers du canal anal

DCFm +/- atézolizumab dans le cancer avancé du canal anal : étude SCARCE-PROGIGE60

Kim S. et al.–ASCO®202 – Abstract#3508

La chimiothérapie est le traitement de référence des patients atteints d'un cancer épidermoïde du canal anal avancé non résécable et/ou métastatique. Dans ce contexte, la CT à base de platine a démontré son efficacité avec soit le taxol-carboplatine (Rao, J Clin Oncol 2020) ou le DCF modifié (docetaxel, cisplatine et 5FU) (Kim, Lancet Oncol 2018), ce protocole ayant été développé par l'équipe de Besançon et se trouve depuis largement utilisé en France.

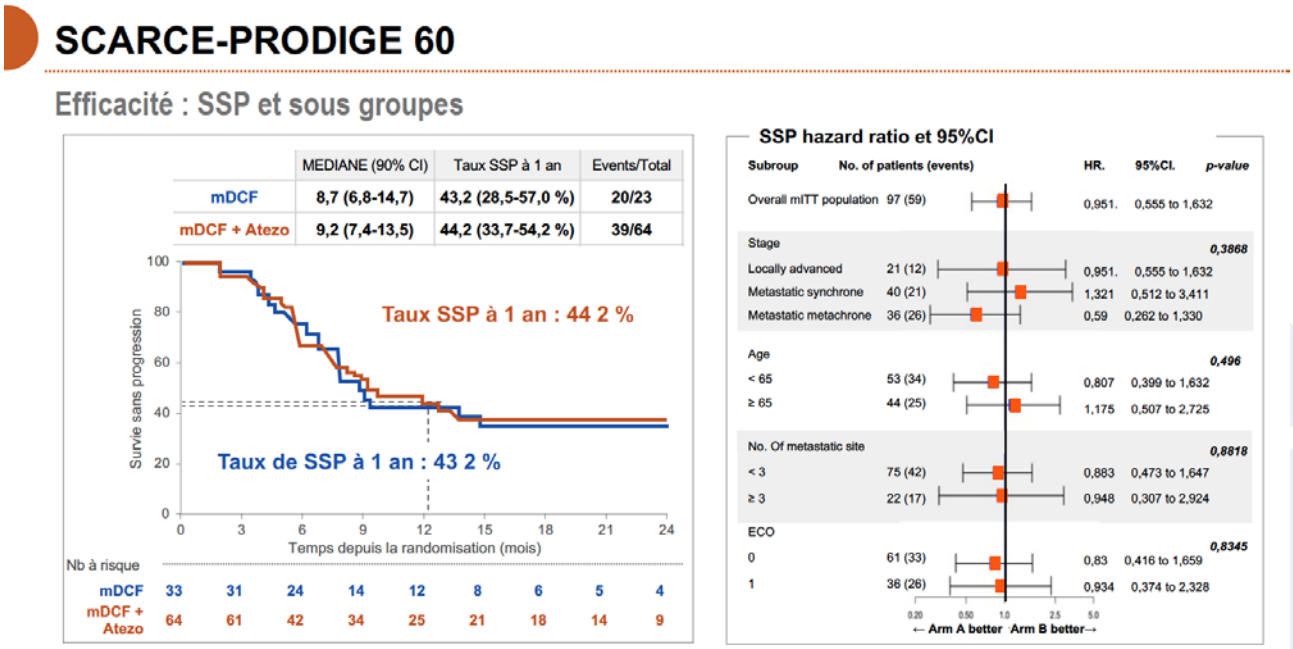
Dans ce contexte, le Dr Stefano Kim a présenté les résultats de la phase II randomisée SCARCE dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'association DCFm + atezolizumab (atezo) chez ces patients. L'objectif principal était d'atteindre une survie à 1 an de 50 % dans le bras DCFm + atezo. Cent sept patients ont été randomisés en 2 :1 avec finalement 64 évaluables dans le bras DCFm + atezo et 33 dans le bras DCFm.

Les caractéristiques étaient similaires entre les 2 groupes avec notamment 78,1 % des patients métastatiques et 50,5 % traités antérieurement par une radio(CT).

L'étude est négative avec une survie à 1 an de 44,2 % dans le bras DCFm + atezo et 43,2 % pour le DCFm. Les taux de réponse objective étaient également similaires dans les deux groupes (74,6 *vs* 78,1 %).

Les effets secondaires de grade ¾ étaient plus fréquents dans le bras DCFm + atezo (59 % *vs* 36,4 %) notamment pour les épisodes de diarrhée et de neutropénies.

L'étude est négative et la CT demeure, pour le moment, le traitement de référence dans le cancer épidermoïde avancé non résécable et/ou métastatique.



Tumeurs neuroendocrines

Le FOLFIRI confirmé comme standard en 2e ligne des carcinomes neuroendocrines avancés … oui mais sans bevacizumab ! Résultats de l'essai PRODIGE 41-BEVANEC

T. Walter, et al., ESMO® 2022, Abs # LBA46

Les carcinomes neuroendocrines (CNE) gastroentéro-pancréatiques (GEP) sont sensibles à une chimiothérapie à base de platine-etoposide (PE), mais la majorité de ces tumeurs va développer une résistance secondaire et il n'existe actuellement aucun standard de 2e ligne dans cette situation.

Des schémas à base d'irinotecan en 1re et 2e ligne ont montré des taux de réponse et de survie intéressants dans des études rétrospectives et il a été aussi suggéré une efficacité du bevacizumab dans ces tumeurs.

L'étude PRODIGE 41-BEVANEC est un essai randomisé de phase II non comparatif qui a évalué le Folfiri-Bevacizumab ou le Folfiri seul (bras contrôle) dans les CNE GEP ou de primitif inconnu en échec d'une 1re ligne de chimiothérapie par PE, avec pour objectif d'atteindre plus de 50 % de patients en vie à 6 mois. Les caractéristiques étaient bien équilibrées entre les 2 bras, sauf le PS 2 (20 % *vs* 4,5 %) et le score GI-NEC B (de mauvais pronostic) (46 % vs 29 %) qui étaient plus fréquents dans le bras Folfiri-Beva.

– Stricto sensu, l'étude est positive car l'objectif principal est atteint avec 50,9 % de patients en vie à 6 mois dans le bras Folfiri-Beva mais atteignait 58 % dans le bras Folfiri seul.

– La survie médiane était de 7 mois dans le bras Folfiri *vs* 8,9 mois dans le bras Folfiri seul.

– La survie sans progression était similaire dans les 2 bras (figure).

– Seul le taux de réponse objective semblait un peu supérieur dans le bras Folfiri-Beva (25 % *vs* 18 %).

En conclusion, l'ajout du Beva au Folfiri ne semble pas apporter de bénéfice suffisant pour être exploré en phase III et le Folfiri constitue donc aujourd'hui le schéma de référence dans les CNE GEP non sélectionnés après échec d'une chimiothérapie par PE.

5FU plus Nal-IRI liposomal en deuxième ligne dans les carcinomes neuroendocrines avancés

M. MacNamara et al., ASCO22, Abstract 4005

La prise en charge des carcinomes neuro endocrines (CNE) reste un défi compte tenu du pronostic sombre des patients et des avancées thérapeutiques peu nombreuses ces dernières années.

Le traitement de référence des CNE avancés repose sur l'association étoposide platine. Aucun standard n'est validé en 2e ligne. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'intérêt de deux schémas thérapeutiques en 2e ligne : 5FU + Nal-IRI liposomal et docétaxel.

L'étude NET-02 est une étude de phase II randomisée non comparative avec deux bras de traitement soit 5FU (2400 mg/m²) + Nal-IRI liposomal (70 mg/m²) (n=29) tous les 14 jours, soit docétaxel 75 mg/m² tous les 21 jours (n=29). Les patients avaient tous un CNE non pulmonaire et 69% un CNE digestif. Tous les patients étaient en progression ou intolérant à une 1re ligne de chimiothérapie par EP.

L'objectif principal de l'étude était d'obtenir un taux de patients non progressifs à 6 mois > 30 %. Un taux <15 % permettait d'arrêter le bras de traitement pour futilité. L'étude a été arrêtée pour futilité du bras docetaxel après analyse des 58 premiers patients.

La SSP à 6 mois était de 14,1 % et de 32,1 % dans le bras Docetaxel et 5FU + Nal-IRI liposomal, respectivement. Les taux de réponse objective étaient faibles dans le deux groupes (environ 10 %).

Le Docétaxel en monothérapie ne semble pas être une option envisageable en 2e ligne après progression sous EP dans les CNE. A l'inverse, les résultats montrent que l'irinotecan associé au 5FU pourrait être envisageable. Une étude comparant ce schéma au FOLFIRI serait nécessaire.

Temozolomide (TEM)- Capecitabine (CAP) *versus* etoposide/platine dans les néoplasies neuroendocrines G3

JR Eads et al., ASCO22, Abstract 4020

Peu d'études prospectives permettent de définir le choix de la meilleure chimiothérapie dans les néoplasies neuroendocrines G3. L'objectif de l'étude ECOG ACRIN2142 était d'évaluer le schéma TEM-CAP au standard étoposide/platine (EP).

Les néoplasies neuroendocrines G3 (NNE G3) sont un groupe hétérogène de tumeurs regroupant des tumeurs bien différenciées (TNE G3, environ 20% des G3) et des carcinomes neuroendocrines peu différenciés (CNE). Dans les CNE, la chimiothérapie de référence reste l'association EP, avec une équivalence entre le cisplatine et le carboplatine (*Sorbye H – Ann Oncol 2013*). Ce schéma montre cependant des taux de réponses inférieurs dans les TNE G3 (Welin et al, Cancer 2011). Le schéma TEM-CAP semble prometteur dans les TNE G3 et dans une moindre mesure dans les CNE.

L'étude ECOG ACRIN 2142 est une phase II randomisée dont l'objectif était d'évaluer la supériorité du schéma TEM-CAP par rapport au schéma EP dans les CNE et TNE G3 digestives et pulmonaires. L'objectif principal était d'obtenir une amélioration de la survie sans progression (SSP) à 6 mois et d'atteindre 67% dans le bras TEM-CAP.

Au total 67 patients ont été inclus, 32 traités par TEM-CAP et 35 par EP. 56% des lésions étaient pancréatiques et 33 % correspondaient à une TNE G3. Le taux moyen du ki67% était de 48% dans le bras TEM-CAP et 60% dans le bras EP.

L'étude a été arrêtée pour futilité dans le bras expérimental avec comme principaux résultats :

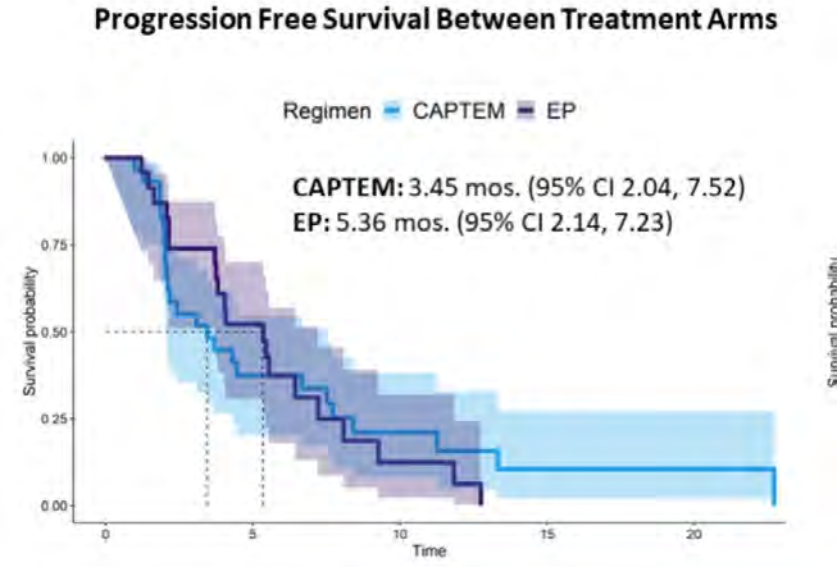
– Une SSP médiane de 2.43 mois et 5.36 mois dans le bras TEM-CAP et EP, respectivement.

– Une survie globale médiane de 12.6 mois et 13.6 mois dans le bras TEM-CAP et EP, respectivement

– Un taux de réponse objective 9% et 10% dans le bras TEM-CAP et EP, respectivement.

– Un taux d'évènements indésirables grade 3/4 de 29% et 66% dans le bras TEM-CAP et EP, respectivement.

L'étude est négative sur son objectif principal et ne montre pas de supériorité du TEM-CAP par rapport à l'EP dans les lésions neuroendocrines de grade 3. Ces résultats peuvent être expliqués en grande partie par l'hétérogénéité de la population étudiée.



Les premiers pas de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie dans les néoplasies endocrines multiples de grade 3

Riesco Martinez et al.– ESMO®2022 – 496MO

Les néoplasies neuroendocrines de grade 3 (NEN G3) sont des tumeurs agressives ne ménageant aux patients que des survies globales brèves, inférieures à une année en moyenne. Elles représentent une entité regroupant les tumeurs neuro endocrines G3 et les carcinomes neuroendocrines.

Lors de la prise en charge de ces tumeurs, le traitement de première ligne le plus utilisé est à une chimiothérapie à base d'un sel de platine. La charge mutationnelle élevée de ces lésions plaide cependant pour une évaluation de l'immunothérapie.

L'étude NICE-NEC est une étude de phase II anglaise non randomisée, évaluant l'association de la chimiothérapie au Nivolumab (Niv) chez les patients atteints d'une NEN G3 avancées et naïfs de traitement. Les patients ont reçu une association de Niv, du Carboplatine, et d'Etoposide toutes les 3 semaines (pendant 6 cycles) suivie d'un traitement d'entretien par Niv toutes les 4 semaines. Le critère d'évaluation principal était le taux de survie globale à 12 mois.

De 2019 à 2021, 38 patients ont été inclus. Les lésions étaient majoritairement peu différenciées (68,4 %) et avec un Ki67 >55 % (65,8 %).

– La survie globale médiane était de 13,9 mois (IC95% : 8,3-NA) avec un ratio de survie cumulée estimé à 53,8% et 44% à 12 et 18 mois, respectivement.

– La survie sans progression médiane était de 5,7 mois (95%CI : 5,1-9).

– Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient de 54,1%, de 83,8%.

Cette étude identifie un signal intéressant de l'association chimiothérapie plus Niv dans les NEN G3 et permet d'obtenir une médiane de survie supérieure à 1 an. Des essais randomisés sont nécessaires pour confirmer ce signal.

TNE pancréatiques : la brillante émergence de la radiothérapie interne vectorisée ! Étude OCLURANDOM

Baudin E et al.– ESMO®2022 – 887O

Aucun essai randomisé n'a étudié le rôle de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) lors de la prise en charge des tumeurs neuro endocrines pancréatiques. L'étude OCLURANDOM apporte un début de réponse.

Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée ouverte de phase II évaluant l'efficacité anti-tumorale du PRRT-177Lu-tetium-Octreotate dans les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques avancées en progression. Les patients pour être inclus devaient avoir une fixation à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans un délai d›un an selon la norme RECIST1.1.

Les patients étaient randomisés 1:1 entre RIV (7,4 GBq X 4 / 8 semaines) ou Sunitinib (37,5 mg / jour). Le critère d'évaluation principal était le taux de survie sans progression (SSP) à 12 mois. L'objectif statistique était une augmentation de 25% (de 35% à 60%) du taux de SSP à 12 mois.

Au total, 84 patients ont été recrutés (RIV : 41, Sunitinb : 43).

– Le critère d'évaluation principal a été atteint avec des taux de SSP à 12 mois à 80,5% et 42 % dans les bras RIV et Sunitinib, respectivement.

– Les SSP médianes étaient de 20,7 mois et 11 mois dans les bras RIV et Sunitinib, respectivement.

– 44 % et 60 % des patients ont présenté des effets indésirables de grade 3-4 dans les bras PRRT et Sunitinib, respectivement.

Ce travail représente la première étude randomisée qui positionne la RIV par rapport à un traitement validé (Sunitinib) et identifie un signal fort d'efficacité avec une faible toxicité.

5Fu- Streptozotozine puis Everolimus ou la séquence inverse, en première ligne ?

Salazar R et al.– ESMO®2022 – LBA.#45

Le schéma 5FU-Streptozotocine (STZ) et l'everolimus sont des traitements validés en L1 dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées pancréatiques (pTNE) avancées et en progression. En revanche, aucun essai n'avait évalué la meilleure séquence thérapeutique. L'essai SEQTOR est un essai de stratégie et a comparé ces deux options en évaluant la séquence everolimus puis 5FU-STZ *vs* la séquence inverse.

Les patients inclus présentaient une pTNE avancée de grade 1 (14 %), de grade 2 (80 %) ou inconnu (5,7 %) et ont été randomisés 1:1 pour recevoir soit de l'everolimus 10 mg/jour suivi d'un traitement par 5FU-STZ en cas de progression (bras A ; n=71), ou la séquence inverse (bras B ; n=70).

– Le taux estimé de Kaplan Meier de SSP1, à l'issu du premier traitement, à 12 mois, (critère de jugement principal) était de 69 % et 64 % dans les bras A/B, respectivement.

– La SSP 2 médiane était de 21,5 mois et 23,8 mois dans les bras A/B, respectivement (p=0,351).

– Le taux de réponse objective (ORR) au 1er traitement était de 11 % et 30 % dans les bras A/B, respectivement (p=0,014).

Les deux traitements présentent la même efficacité sans différence significative de SSP1. Le STZ-5FU en L1 a atteint un taux de réponse objective statistiquement plus élevé que l'everolimus, confirmant que la chimiothérapie par 5FU-STZ a toujours pleinement sa place à l'ère des thérapies ciblées.

Temozolomide (TEM)-Capecitabine (CAP) *versus* TEM dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques : données d'efficacité et place de la MGMT

Kunz et al, abstract 4004, ASCO 2022

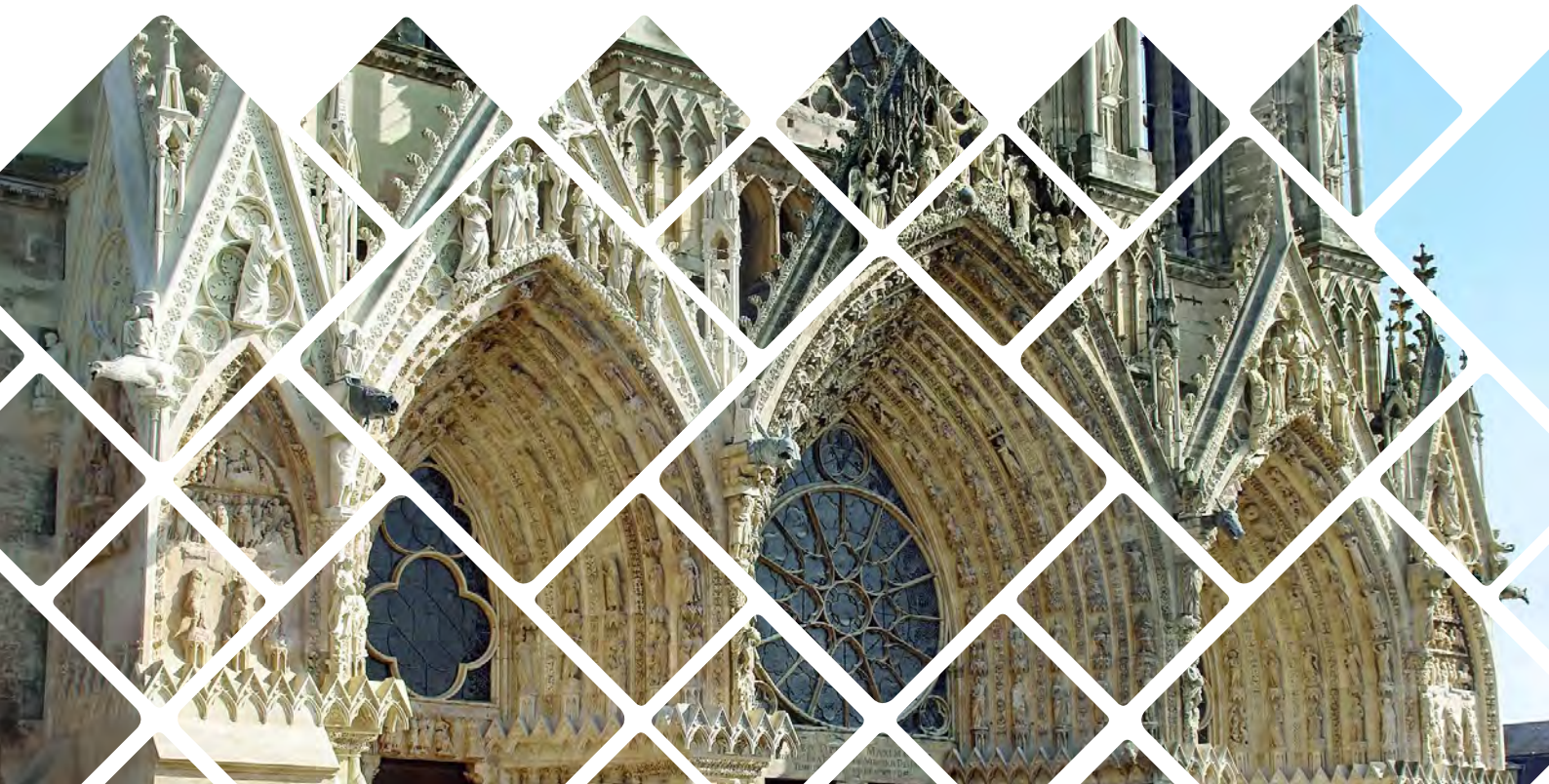
Les résultats de l'étude randomisée E2211 avaient déjà été présentés à l'ASCO en 2018. Il s'agit d'une étude de phase II randomisée comparant témozolomide (TEM) à l'association témozolomide-capécitabine (TEMCAP) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. La combinaison était associée à une amélioration de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP). L'étude présentée aujourd'hui porte sur des résultats actualisés et l'analyse exploratoire de l'impact du statut MGMT (O^6-méthylguanine DNA méthyltransferase) sur la réponse thérapeutique.

L'étude a randomisé 153 patients et se trouve positive sur son critère principal en faveur du TEMCAP avec une SSP médiane de 22,7 mois *versus* 14,4 mois dans le bras TEM (HR=0,58 ; IC95 : 0,36-0,93, p=0,022). Lors de l'analyse finale, il n'y a pas de bénéfice statistiquement significatif sur la SG avec une médiane de 58,7 mois dans le bras TEMCAP *versus* 53,8 mois dans le bras TEM (HR=0,82 ; IC95 : 0,51-1,33, p=0,42).

Concernant l'impact du statut MGMT comme facteur prédictif de réponse au TEM au sein des patients dont le statut était évaluable, un déficit en MGMT identifié par immunohistochimie était associé à une meilleure réponse RECIST (52% en cas de score faible *versus* 15% en cas de score élevé). De même, un déficit identifié par méthylation du promoteur était associé à une meilleure réponse (85 % *versus* 38 % en l'absence de méthylation).

Conclusion : cette étude est positive sur son critère principal (SSP) mais n'identifie pas de bénéfice en SG. A ce stade, le caractère prédictif du statut MGMT n'est pas clairement validé et des travaux spécifiques comme l'étude MGMT-NET devraient prochainement nous apporter des précisions sur le rôle de ce biomarqueur.

ESSAIS CLINIQUES et COHORTES promus et/ou coordonnés par la FFCD



Liste des essais cliniques et cohortes FFCD-PRODIGE par localisation

En projet *En cours d'inclusions* *En cours de suivi (inclusions closes)*

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
Trans-organes			
COHORTE PolE Cohorte prospective multicentrique nationale des tumeurs avec mutation PolE Coordonnateur : Pr R.GUIMBAUD	FFCD	100 (63) Avancement : 63% Rythme : 4.5 inc./ mois	Inscrits : 21 Ouverts : 20 Actifs : 13
Côlon adjuvant			
PRODIGE 34 - ADAGE Étude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateurs : Dr E.FRANCOIS - Dr E.CAROLA - Dr M.VAN DEN EYNDE	FFCD	982 (906) Avancement : 92% Rythme : 9.6 inc./ mois	Inscrits : 166 Ouverts : 152 Actifs : 114
PRODIGE 50 - ASPIK / COHORTE - CLACCIC Étude prospective randomisée en double aveugle aspirine *versus* placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récidive avec mutation PI3K. Coordonnateur : Pr P.MICHEL Co-coordonnateurs : Dr V.BOIGE - Pr T.ANDRE	ROUEN CHU	Enregistrements : 1800 (748) Avancement : 42 % Rythme : 14.1 enr./ mois Randomisations : 264 (125) Avancement : 47 % Rythme : 2.4 rando./mois	Inscrits : 116 Ouverts : 101 Actifs : 78
PRODIGE 70 - CIRCULATE Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant Coordonnateur : Pr J.TAIEB Co-coordonnateurs : Pr T.ANDRE - Pr L.BENHAIM	DIJON CHU	Enregistrements : 2746 (709) Avancement : 26 % Rythme : 20.9 inc./ mois Randomisations avec suivi dans le cadre de l'essai (Bras A et B) : 554 (196) Avancement : 35 % Rythme : 5.8 rando./mois	Inscrits : 122 Ouverts : 111 Actifs : 85

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
Côlon néo adjuvant			
FFCD 2006 - NEORAF Randomized, multicenter, open-label, pilot study, evaluating the combination of encorafenib, cetuximab +/- binimetinib in a neoadjuvant setting in patients with localized colorectal cancer with the BRAFV600E mutation Coordonnateur : Dr C.GALLOIS Co-coordonnateur : Pr J.TAIEB	FFCD	30 (NA) Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
Colorectal adjuvant			
PRODIGE S8 - DONEPEZOX Évaluation de l'efficacité du donépézil dans le traitement des neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine Coordonnateur : Pr D.PEZET Co-coordonnateur : Dr M.HELYON	CLERMONT-FERRAND CHU	80 (30) Avancement : 37% Rythme : 5.5 inc./mois	Inscrits : 26 Ouverts : 25 Actifs : 14
Colorectal métastatique			
COHORTE DEBIRI Étude de la pratique du debiri en France : indications, associations aux traitements systémiques, efficacité, tolérance - Enquête de pratique prospective Coordonnateur : Dr S.PERNOT Co-coordonnateur : Pr J.TAIEB	FFCD	150 (70) Avancement : 46% Rythme : 0.8 inc./mois	Inscrits : 22 Ouverts : 22 Actifs : 10
FFCD 1605 - OPTIPRIME Étude de phase II évaluant le FOLFOX + PANITUMUMAB selon une stratégie de « stop-and-go » avec boucle de ré-introduction après progression sous FLUOROPYRIMIDINE en traitement d'entretien, en 1re ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique sans mutation RAS Coordonnateur : Pr J.BACHET Co-coordonnateur : Dr J.CARRASCO	FFCD	118 (113) Avancement : 95% Rythme : 2.0 inc./mois	Inscrits : 80 Ouverts : 79 Actifs : 35
FFCD 1703 - POCHI Étude preuve de concept : prembrolizumab associé à de la capecitabine, oxaliplatine et bevacizumab chez les patients atteints de cancer colorectal avec stabilité microsatellitaire (MSS) et fort infiltrat immun Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Dr M.GILABERT - Dr S.KIM - Pr J.TAIEB	FFCD	Screening : NA (97) Avancement : NA Rythme : 4.9 screen./mois Inclusions : 393 (18) Avancement : 4 % Rythme : 0.9 inc./mois	Inscrits : 78 Ouverts : 57 Actifs : 30

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
FFCD 1709 - SIRTCI-01 Étude prospective, multicentrique, ouverte, de phase 2, évaluant l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie interne vectorisée associée au XELOX, bévacizumab et atézolizumab (inhibiteur du point de contrôle immunitaire) chez les patients atteints d'un cancer colorectal, avec métastases hépatiques prédominantes Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateur : Pr J.TAIEB	FFCD	52 (16) Avancement : 30% Rythme : 0.6 inc./mois	Inscrits : 16 Ouverts : 14 Actifs : 6
PRODIGE 49 - OSCAR Étude de phase III randomisée multicentrique Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intraARtérielle combiné au LV5FU2 et une thérapie ciblée en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie Coordonnateur : Pr J.TAIEB Co-coordonnateur : Pr M.DUCREUX	FFCD	348 (243) Avancement : 69% Rythme : 3.4 inc./mois	Inscrits : 47 Ouverts : 45 Actifs : 51
PRODIGE 71 - BEVAMAINT Essai de phase III comparant un traitement d'entretien par fluoropyrimidine + bevacizumab *versus* fluoropyrimidine après chimiothérapie d'induction pour un cancer colorectal métastatique Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateurs : Dr D.MALKA - Dr A.TURPIN	DIJON CHU	400 (146) Avancement : 36% Rythme : 4.2 inc./mois	Inscrits : 78 Ouverts : 70 Actifs : 0
Estomac			
PRODIGE 51 - GASTFOX Essai de phase III randomisé évaluant le FOLFOX seul ou avec docétaxel (TFOX) en 1re ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes œsogastriques localement avancés ou métastatiques Coordonnateur : Pr A.ZAANAN Co-coordonnateurs : Dr E.SAMALIN - Pr C.LOUVET	FFCD	507 (502) Avancement : 99% Rythme : 7.0 inc./mois	Inscrits : 129 Ouverts : 126 Actifs : 96
PRODIGE 55 - SOCRATE SecOnde ligne de Chimiothérapie avec RAmucirumab +/- pacliTaxel chez le sujet âgE avec un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction œsogastrique Coordonnateur : Pr A.LIEVRE Co-coordonnateurs : Dr E.FRANCOIS - Pr C.LOUVET	FFCD	112 (104) Avancement : 92% Rythme : 2.1 inc./mois	Inscrits : 94 Ouverts : 81 Actifs : 46
Foie			
PRODIGE 81 - TRIPLET CHC Coordonnateur : Pr P.MERLE Co-coordonnateur : Pr J.PHELIP	FFCD	551 (NA) Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
Intestin grêle			
COHORTE BALLAD Étude de phase III visant à évaluer le bénéfice d'une chimio-thérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateur : Dr C.DE LA FOUCHARDIERE	DIJON CHU	100 (29) Avancement : 29% Rythme : 0.4 inc./ mois	Inscrits : 54 Ouverts : 40 Actifs : 12
PRODIGE 33 - BALLAD Étude de phase III visant à évaluer le bénéfice d'une chimio-thérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateur : Dr C.DE LA FOUCHARDIERE	DIJON CHU	100 (80) Avancement : 80% Rythme : 0.9 inc./ mois	Inscrits : 54 Ouverts : 47 Actifs : 32
Œsophage			
PRODIGE 32 - ESOSTRATE Chirurgie systématique *versus* surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie. Essai multi-centrique randomisé stratégique de phase II-III Attention : arrêt prématuré par manque de recrutement Coordonnateur : Dr A.DROUILLARD Co-coordonnateurs : Pr G.PIESSEN - Pr E.DEUTSCH	DIJON CHU	Enregistrements : 228 (188) Avancement : 74 % Rythme : 2.7 inc./ mois Randomisations : 114 (57) Avancement : 50 % Rythme : 0.8 ran-do./mois	Inscrits : 47 Ouverts : 43 Actifs : 35
PRODIGE 62 - OESIRI Étude de phase II multicentrique randomisée non-comparative du Nal-IRI/5FU *versus* paclitaxel comme traitement de deuxième ligne chez les patients atteints de carcinome de l'œsophage épidermoide métastatique ou localement avancé Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Pr J.DESRAME - Pr A.ADENIS	FFCD	106 (90) Avancement : 84% Rythme : 2.0 inc./ mois	Inscrits : 67 Ouverts : 63 Actifs : 42
Pancréas			
COHORTE AMPULLOME Étude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vatérien dégénéré Coordonnateur : Pr J.TAIEB	FFCD	404 (373) Avancement : 92% Rythme : 3.7 inc./ mois	Inscrits : 79 Ouverts : 79 Actifs : 49

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
PRODIGE 61 - FUNGEMAX Étude de Phase II randomisée pour les cancers du pancréas métastatiques comparant 5-FU/LV+Nal-IRI, *versus* gemcitabine+Nab-paclitaxel *versus* un schéma séquentiel alternant tous les 2 mois 5-FU/LV+Nal-IRI et gemcitabine+Nab-paclitaxel Coordonnateur : Pr J.TAIEB Co-coordonnateur : Pr J.BACHET	FFCD	288 (227) Avancement : 78% Rythme : 4.7 inc./mois	Inscrits : 37 Ouverts : 37 Actifs : 26
Tumeurs endocrines			
PRODIGE 69 - FOLFIRINEC Étude de phase II randomisée comparant la chimiothérapie par mFOLFIRINOX *versus* platine - étoposide en première ligne de traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques gastro-entero-pancreatique et de primitif inconnu Coordonnateur : Dr J.HADOUX Co-coordonnateur : Dr R.DESGRIPPES	DIJON CHU	218 (41) Avancement : 19% Rythme : 1.6 inc./mois	Inscrits : 56 Ouverts : 45 Actifs : 20
PRODIGE 62 - OESIRI Étude de phase II multicentrique randomisée non-comparative du Nal-IRI/5FU *versus* paclitaxel comme traitement de deuxième ligne chez les patients atteints de carcinome de l'œsophage épidermoide métastatique ou localement avancé Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Pr J.DESRAME - Pr A.ADENIS	FFCD	106 (82) Avancement : 77% Rythme : 2.1 inc./mois	Inscrits : 67 Ouverts : 63 Actifs : 40
Pancréas			
COHORTE AMPULLOME Étude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vatérien dégénéré Coordonnateur : Pr J.Taïeb	FFCD	404 (326) Avancement : 80% Rythme : 3.4 inc./mois	Inscrits : 79 Ouverts : 79 Actifs : 48
PRODIGE 61 - FUNGEMAX Étude de Phase II randomisée pour les cancers du pancréas métastatiques comparant 5-FU/LV+Nal-IRI, *versus* gemcitabine+Nab-paclitaxel *versus* un schéma séquentiel alternant tous les 2 mois 5-FU/LV+Nal-IRI et gemcitabine+Nab-paclitaxel Coordonnateur : Pr J.Taïeb Co-coordonnateur : Pr J.BACHET	FFCD	288 (209) Avancement : 72% Rythme : 4.9 inc./mois	Inscrits : 37 Ouverts : 37 Actifs : 26

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
Tumeurs endocrines			
FFCD 1704 - NIPINEC Étude GCO étudiant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou de l'association nivolumab – ipilimumab chez les patients pré-traités présentant une tumeur neuroendocrine peu différencié de stade avancé pulmonaire réfractaire ou gastroenté Co-coordonnateur : Pr T.WALTER	IFCT	180 (180) Avancement : 100% Rythme : NC	NC
PRODIGE 69 - FOLFIRINEC Étude de phase II randomisée comparant la chimiothérapie par mFOLFIRINOX *versus* platine - étoposide en première ligne de traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques gastro-entero-pancreatique et de primitif inconnu Coordonnateur : Dr J.HADOUX Co-coordonnateur : Dr R.DESGRIPPES	DIJON CHU	218 (34) Avancement : 16% Rythme : 1.7 inc./mois	Inscrits : 53 Ouverts : 42 Actifs : 18
Voies biliaires			
PRODIGE 76 - IMMUNOBIL ADJ CAPÉCITABINE + DURVALUMAB ou CAPÉCITABINE seule comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un carcinome des voies biliaires réséqué : Étude de Phase II non randomisée non comparative Coordonnateur : Pr A.LIEVRE Co-coordonnateurs : Dr C.NEUZILLET - Dr J.EDELINE - Dr A.DEMOLS	FFCD	NA (NA) Avancement : 0% Rythme : NA inc./mois	Inscrits : NC Ouverts : 0 Actifs : NC

Agenda FFCD

Événements et formations

À vos agendas !

Cours intensif
Clermont-Ferrand
11-12 mai 2023

Conseil scientifique de la FFCD
Paris
24 mai 2023 & 23 novembre 2023

JFHOD
Paris
16-19 mars 2023

Journée de printemps
de la FFCD
Toulouse
23 juin 2023

Cours intensif
Dijon
5-6 octobre 2023

MADRID 2023 ESMO congress

2023 ASCO ANNUAL MEETING

Post ASCO-ESMO de la FFCD
Paris
24 novembre 2023

Prochains événements internationaux 2023

ASCO GI
San Francisco
19-21 janvier 2023

ESMO GI
(avec une réunion du réseau européen)
Barcelone
28 juin-1er juillet 2023

MADRID 2023 ESMO congress

MADRID SPAIN
20-24 OCTOBER 2023

Rendez-vous sur le site internet de la FFCD

→ **www.ffcd.fr**

→ **Accédez à toutes les informations sur la vie de la FFCD :**

les essais cliniques et cohortes, les chiffres clés, les formations et tous les événements

→ **Retrouvez toutes les archives de la FFCD : tous les documents sont mis en ligne de manière pérenne**

→ **Une consultation illimitée, également accessible aussi sur votre mobile**

Suivez-nous sur TWITTER

https://twitter.com/ffcd_cancerdig