

N° 26
Décembre 2016

LA LETTRE



3 - 7 JUIN

**CHICAGO
ANNUAL MEETING**

ASCO 2016

ASCO ANNUAL MEETING
COLLECTIVE WISDOM

2016

THE FUTURE OF PATIENT-CENTERED CARE AND RESEARCH

June 3-7, 2016
McCormick Place | Chicago, Illinois
#ASCO16



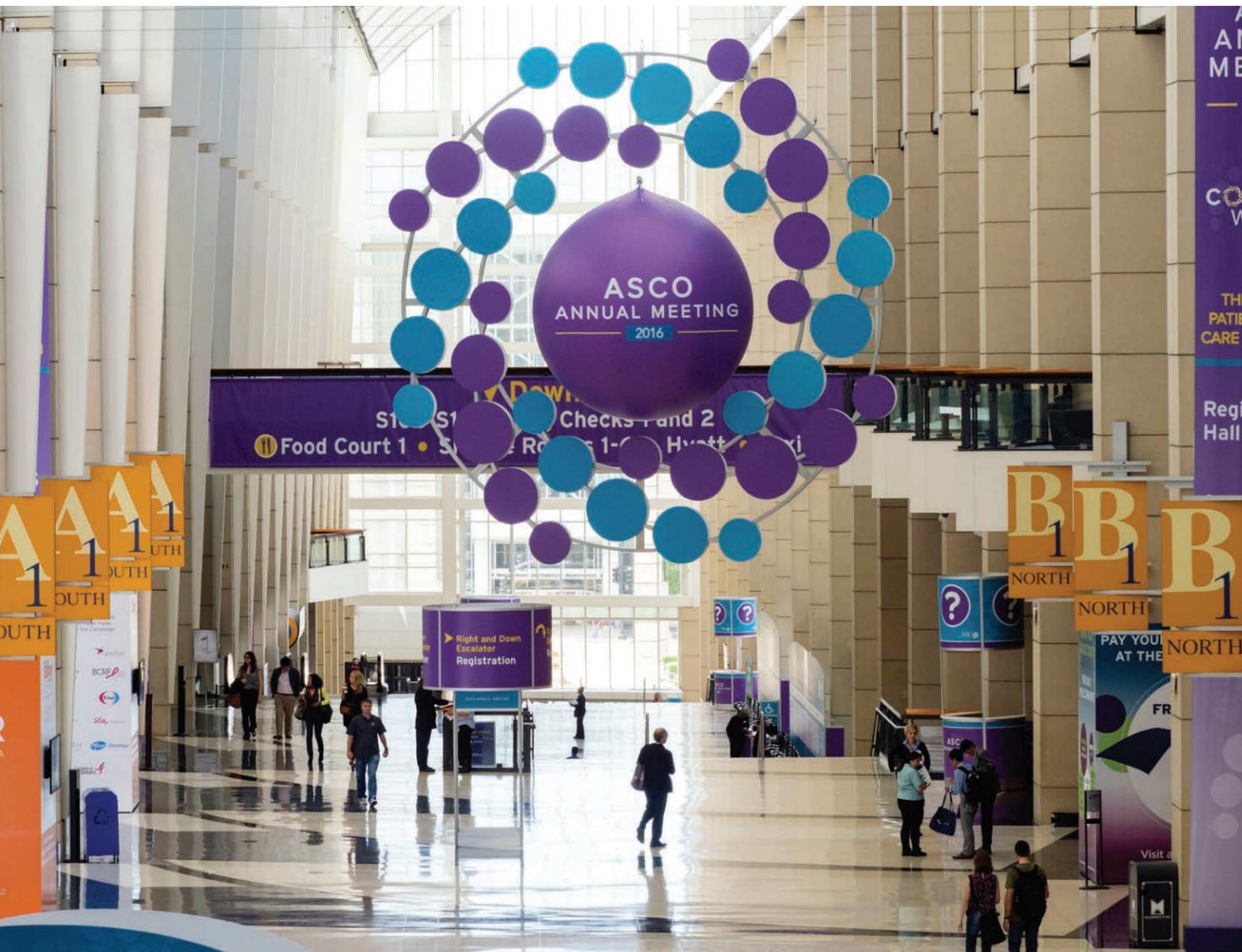


ASCO ANNUAL MEETING COLLECTIVE WISDOM

2016

THE FUTURE OF PATIENT-CENTERED CARE AND RESEARCH

June 3-7, 2016
McCormick Place | Chicago, Illinois
#ASCO16



► SOMMAIRE

- 4 **Œsophage - Carcinomes épidermoïdes**
- 4 1 - Carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage
- 4 2 - Carcinomes épidermoïdes métastatiques de l'œsophage
- 5 **Adénocarcinomes œso-gastriques - Traitement adjuvant**
- 5 Traitement adjuvant
- 6 **Adénocarcinomes œso-gastriques - Formes métastatiques**
- 6 1 - Chimiothérapie intra-péritonéale
- 7 2 - Le Paclitaxel oral
- 7 3 - Nouvelle thérapie ciblant une molécule de jonction serrée
- 8 4 - L'immunothérapie dans les cancers œso-gastriques
- 9 **Pancréas - Traitement adjuvant**
- 9 Essai ESPAC-4 : le schéma GEMCAP devient un nouveau standard
- 10 **Pancréas - Traitement des formes avancées**
- 10 1 - Essai MAESTRO : Absence de bénéfice de l'Evofofamide associée à la gemcitabine en 1^{ère} ligne
- 11 2 - Le galunisertib, inhibiteur du TGF β , n'emporte pas la conviction en 1^{ère} ligne dans une étude de phase II
- 11 **Pancréas - Diagnostic**
- 11 Le PET scan pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge du cancer du pancréas
- 12 **Carcinome Hépato-cellulaire**
- 12 1 - Essai TACE 2 : le sorafenib n'ajoute rien à la chimioembolisation hépatique
- 12 2 - Essai CALGB 80802 : la doxorubicine associée au sorafenib toxique est sans intérêt
- 13 3 - La déplétion en Arginine : une cible thérapeutique prometteuse dans les CHC avancés ?
- 13 **CCR - Traitement**
- 14 Immunothérapie pour les CCR M+
- 14 Trithérapie avec thérapie ciblée déterminée sur le statut RAS : Résultats de l'étude METHEP 2
- 15 Prodiges 18 : poursuite en 2^{ème} ligne du blocage anti-angiogénique débuté en 1^{ère} ligne
- 16 **Rectum - traitement**
- 16 Chirurgie du cancer rectal : Peut-on faire mieux que la TME ?
- 16 Rectum métastatique hépatique synchrone : résultats d'une trithérapie d'emblée
- 17 **CCR - facteurs biologiques pronostiques et/ou prédictifs**
- 17 Valeur pronostique de la localisation du primitif dans le CCRM
- 18 **TNE non pancréatiques**
- 18 Radiothérapie interne vectorisée des TNE non pancréatiques avancées
- 19 **Biomarqueurs en immunologie**
- 19 L'immunoscore
- 20 Biopsie liquide
- 21 Résistance aux anti-EGFR
- 21 MIR 31 3p
- 21 HER2
- 22 **ASCO 2017**
- 23 **AGENDA FFCF**

ŒSOPHAGE CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES

1- Carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage.

M. Muto et al., ASCO 2016, PDS #4013

Le traitement par résection endoscopique des carcinomes épidermoïdes (KE) de l'œsophage se limite aux tumeurs superficielles limitées à la muqueuse (T1a). En effet l'atteinte de la sous-muqueuse (T1b) s'accompagne d'un risque d'envahissement ganglionnaire d'environ 10 à 20% dès une atteinte sm1 justifiant un traitement radical par chirurgie.

Une étude de phase II japonaise a évalué l'intérêt d'une radio-chimiothérapie (RCT) complémentaire après résection endoscopique d'un KE superficiel de l'œsophage avec atteinte de la sous-muqueuse. Au total, 176 patients porteurs d'un KE superficiel (cT1N0 après échoendoscopie) ont eu une résection endoscopique. Le traitement complémentaire était décidé selon l'analyse de la pièce de résection :

- A) pas de traitement complémentaire si tumeur pT1a avec marges négatives et absence d'invasion vasculaire,
- B) RCT « prophylactique » (41,5 Gray + 5FU cisplatine) si tumeur

pT1b (atteinte de la sous-muqueuse) avec marges négatives ou pT1a avec invasion vasculaire

C) RCT « intensifiée » (50,4 Gray + 5FU cisplatine) si tumeur si pT1b et marges positives

La survie globale à 3 ans du groupe B, objectif principal de l'étude, était de 90,7 % alors que la survie globale à 3 ans des trois groupes réunis était de 92,6 %. Ces résultats semblent comparables aux séries historiques de chirurgie complémentaire.

Si cette étude souffre de biais majeurs (absence de randomisation, schéma de RCT différents selon l'histologie), elle suggère qu'une RCT complémentaire après traitement endoscopique d'un cancer superficiel de l'œsophage pourrait être une alternative à la chirurgie, notamment chez les patients à risque chirurgical élevé.

2 - Carcinomes épidermoïdes métastatiques de l'œsophage.

A. Adenis et al., ASCO 2016, OS #4002

Bien qu'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, sel de platine +/- taxane ou vinorelbine est communément utilisée dans le traitement des carcinomes épidermoïdes (KE) métastatiques de l'œsophage, son bénéfice versus soins de confort n'a jamais été démontré par une étude de phase III.

Faute de pouvoir monter une telle étude randomisée (qui n'aurait pas été acceptée), Antoine Adenis a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie courte versus l'attitude plus standard de chimiothérapie jusqu'à progression. Dans cette étude française de phase II randomisée (essai E-DIS), 101 patients avec KE métastatique ont reçu une chimiothérapie à base de 5FU-sel de platine (majoritairement FOLFOX ou LV5FU2-CDDP). Au bout de 6 semaines, les patients évaluable et sans progression (n=67) étaient randomisés entre poursuite ou arrêt de la chimiothérapie.

Le taux de survie globale à 9 mois (respectivement 50 et 48 %)

et la survie globale médiane étaient identiques dans les 2 bras (8,5 et 8,8 mois) mais une analyse post hoc a permis d'observer que seuls les patients du bras « arrêt de chimiothérapie » qui avaient pu reprendre une chimiothérapie par la suite avaient une survie équivalente à celle des patients du bras « chimiothérapie continue ».

La survie sans progression, inférieure dans le bras « arrêt de chimiothérapie » (1,4 vs 4 mois), vient confirmer que la survenue d'une progression est plus rapide en cas d'arrêt de la chimiothérapie, avec un temps plus court jusqu'à détérioration de l'état général.

Au total, l'arrêt programmé de la chimiothérapie à 6 semaines n'a pas d'impact sur la survie globale, mais elle diminue la survie sans progression et augmente le temps jusqu'à dégradation. L'étude suggère cependant qu'une reprise de la chimiothérapie à progression est bénéfique chez ces patients.

ADÉNOCARCINOMES ŒSO-GASTRIQUES TRAITEMENT ADJUVANT

1- Traitement adjuvant.

M. Verheij et al., ASCO 2016, OS 4000.

Plusieurs traitements complémentaires à la chirurgie curative du cancer gastrique sont clairement validés : la chimiothérapie péri-opératoire des européens (1), la radio-chimiothérapie post-opératoire des nord-américains (2) et la chimiothérapie post-opératoire des asiatiques (3). La radio-chimiothérapie post-opératoire a déjà été comparée à la chimiothérapie adjuvante chez les asiatiques (après gastrectomie D2) sans montrer de bénéfice (essai ARTIST) (4).

L'étude européenne CRITICS (Danemark, Pays-bas, Suède) a comparé la chimiothérapie péri-opératoire à la séquence « chimiothérapie pré-opératoire puis radio-chimiothérapie post-opératoire (RCT) ».

La chimiothérapie péri-opératoire était un schéma standard de type « MAGIC » (3 cures d'ECC pré et post-op) ; dans le bras test la chimiothérapie pré-op était la même que celle du bras « péri-opératoire » et la RCT comprenait 45 Gy en 25 fractions + du Cisplatine/capécitabine en concomitant. La chirurgie recommandée étant une gastrectomie D1 ou plus (Figure 1).

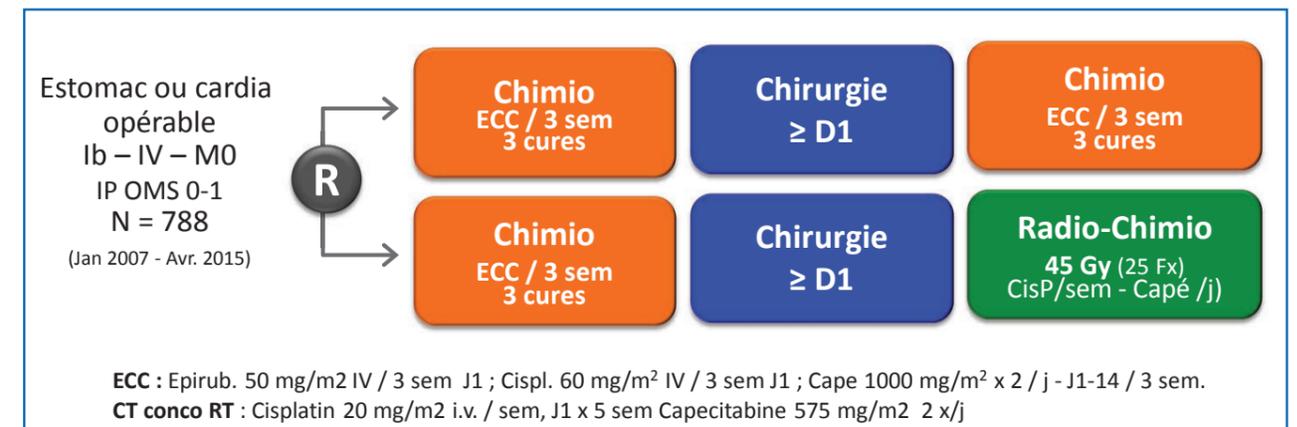


Figure 1 : CRITICS - Schéma de l'étude

788 patients, d'âge médian 61 ans, ont été randomisés. 68 % avaient un ADK du cardia et 87 % ont eu un curage D1 ou plus (22 % de complications post-op ; 2 % de décès post-op). Environ 60 % des malades ont pu commencer le traitement post-opératoire et la séquence thérapeutique a pu être complète chez près de la moitié des patients (52 % dans le bras RCT et 47 % dans le bras CT). Aucune différence du taux de survie à 5 ans entre le bras RCT (40,9 %) et CT (40,8 %) n'a été notée.

En terme de tolérance, la seule différence de toxicité de haut grade en post-opératoire étant une majoration des neutropénies dans le bras CT vs RCT (44 vs 4 %).

Au total, la chimiothérapie péri-opératoire reste le standard des européens. La place de la RCT post-opératoire se restreint probablement aux patients n'ayant pas reçu de chimio pré-opératoire (en concurrence avec la chimiothérapie post-opératoire seule). Sa place dans le sous-groupe de patients traités par chimiothérapie pré-opératoire mais n'ayant eu aucune réponse (voire en progression) reste inconnue et aucune analyse de sous-groupe de cette étude permettant de chercher des éléments de réponse à cette question n'a été présentée.

(1) D. Cunningham et al., NEJM 2006 (essai MAGIC) ; M. Ychou et al, JCO 2001 (essai ACCORD 07)

(2) J.S. Macdonald et al., NEJM 2001 (essai INT-0116)

(3) S. Sakuramoto et al., NEJM 2007 (essai ACTS-GS) ; Y.J. Bang et al, Lancet 2012 (essai CLASSIC)

(4) SO. Park et al., J Clin Oncol 2015 (essai ARTIST)

ADÉNOCARCINOMES ŒSO-GASTRIQUES FORMES METASTATIQUES

1 - Chimiothérapie intra-péritonéale.

H. Ishigami et al., ASCO 2016, PDS 4014

L'efficacité de la chimiothérapie IV dans le traitement de la carcinose péritonéale reste insatisfaisante. L'approche intra-péritonéale est développée dans le traitement à visée curative en prophylaxie ou associée à la résection chirurgicale péritonéale complète.

Cette étude japonaise de phase III a évalué la chimiothérapie intra-péritonéale dans un contexte de carcinose péritonéale en place (chez des patients non gastrectomisés mais sans autre site métastatique (en dehors, potentiellement, de l'ovaire).

183 malades ont été randomisés (2:1) entre une chimiothérapie intra-péritonéale par Paclitaxel 20 mg/m² suivie d'une chimio systémique Paclitaxel + S-1 (bras IP : Pacli : 50 mg/m² J1+ J8 / 3 sem et S-1 : 80 mg/m² J1-14 / 3 sem) vs une chimiothérapie systémique par S1- Cisplatine (bras IV : S-1 PO : 80 mg/m² J1-21 / 5 sem ; Cisplat IV : 60 mg/m² J8 / 5 sem). L'objectif principal était la survie globale.

Les malades de chaque bras étaient comparables hormis pour le critère « ascite » : 38 patients avec ascite étendue dans le bras IP et seulement 7 dans le bras IV.

Aucune différence de survie n'a été mise en évidence... mais l'analyse après ajustement sur l'ascite objective un bénéfice en faveur du bras IP (Figure 2).

Au total, la chimiothérapie IP est faisable et bien tolérée, mais l'étude est négative... même si l'efficacité de l'IP est suggérée par l'analyse prenant en compte le déséquilibre des bras concernant l'ascite. On regrettera quand même l'absence d'analyse en fonction d'un score de carcinose et la disparité du type de chimio IV entre les 2 bras ne facilitant pas l'analyse de la place de l'IP.

L'intérêt de l'approche IP dans le traitement des carcinoses péritonéales gastriques reste entier (y compris les modalités hyperthermiques +/- combinées à la résection chirurgicale, non abordées dans cette étude).

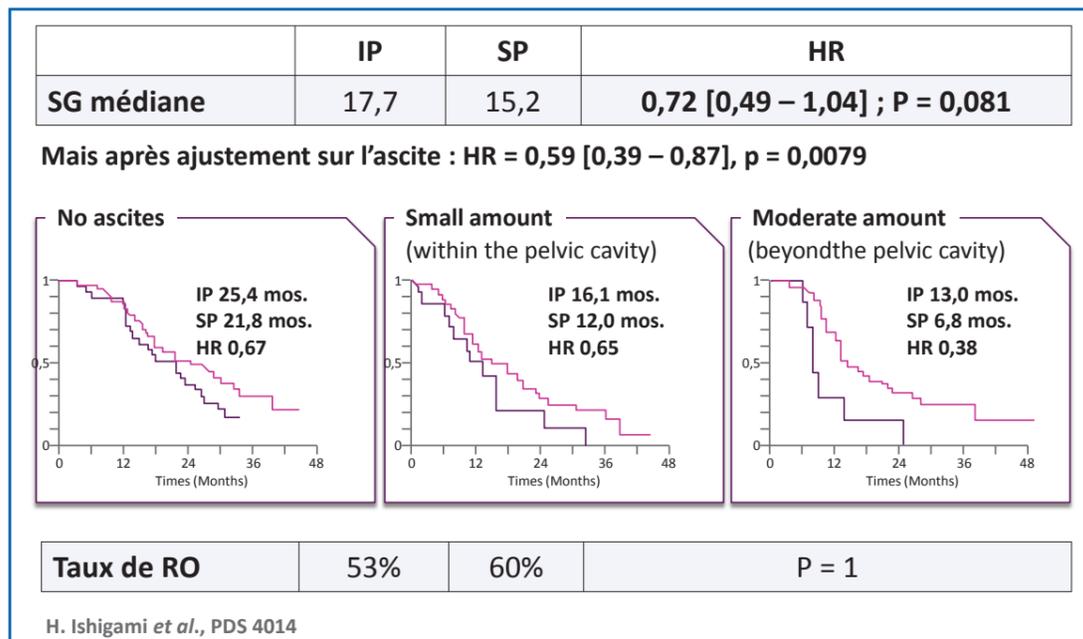


Figure 2 : Chimiothérapie intra-péritonéale dans le cancer gastrique avancé - Résultats

2 - Le Paclitaxel oral.

HK. Kang et al., ASCO 2016, PDS 4016

Le DHP107 est une forme orale de Paclitaxel (s'affranchissant, entre autre, du problème de l'excipient de la forme IV responsable des réactions « allergiques »).

Une étude coréenne de phase III l'a comparé au Paclitaxel IV en 2^{ème} ligne du traitement du cancer gastrique. 236 malades ont été randomisés entre Paclitaxel et DHP107 avec un objectif de non infériorité en terme de survie sans progression.

La non infériorité a pu être démontrée.

Le profil de tolérance était similaire (avec quelques différences entre les 2 formes : plus de nausée, vomissements, diarrhées, mucites avec le DHP107 mais plus de neuropathies périphériques pour le Paclitaxel IV).

Au total le DHP 107 (paclitaxel oral) pourrait donc se substituer au Paclitaxel IV en monothérapie.

3 - Nouvelle thérapie ciblant une molécule de jonction serrée.

SE Al Batran et al., ASCO 2016, OS #4001

La protéine Claudin-18 est une molécule de jonction serrée. Son isoforme 2 (CLDN18.2) a une expression restreinte aux cellules épithéliales différenciées de la muqueuse gastrique et est absente des autres tissus. Elle est surexprimée dans peut-être 80 % des cancers gastriques. Ces caractéristiques en font une cible thérapeutique de choix dans le cancer gastrique.

L'efficacité de l'IMAB362, 1^{er} anticorps sélectif et spécifique de CLDN18.2, a été évaluée dans une étude de phase II randomisée en 1^{ère} ligne, selon le schéma EOX vs EOX + IMAB362, chez 161 patients atteints d'adénocarcinome gastrique (80 %) ou du cardia avancés, surexprimant la cible CLDN18.2 (recherchée par IHC et identifiée dans environ la moitié des cas screenés).

L'objectif principal était la survie sans progression.

L'étude est positive avec une SSP passant de 4,8 mois dans le bras contrôle à 7,9 mois dans le bras IMAB362 (HR = 0,47 ; p = 0,0001) (Figure 3)

De même la survie globale était significativement améliorée (8,4 vs 13,2 mois, p=0,0001) et le taux de réponse était augmenté : 25 vs 39 % (dont réponses complètes : 3,6 vs 10,4 %).

Dans le sous-groupe des 116 patients dont la tumeur exprimaient intensément le CLDN18.2 (dans plus de 70 % des cellules) l'effet thérapeutique de l'IMAB362 était encore plus marqué (survie sans progression : HR = 0,36 et survie globale : HR = 0,45). La tolérance était globalement bonne avec néanmoins une majoration de la neutropénie (21,4 % vs 32 %) et des vomissements (3,6 % vs 10,4 %).

Il s'agit donc d'une étude originale ciblant pour la première fois une molécule de jonction. Sa positivité est encourageante et incite à évaluer cette nouvelle drogue en phase III.

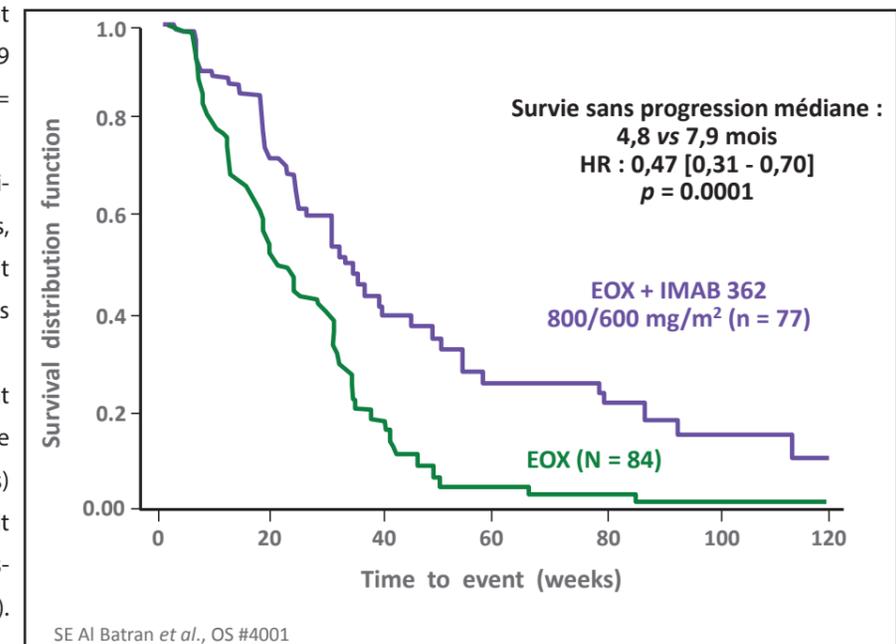


Figure 3 : IMAB362 (Ac anti-CLDN18.2) en 1^{ère} ligne Résultats : survie sans progression

4- L'immunothérapie dans les cancers oeso-gastriques.

HC. Chung et al., ASCO 2016, PDS 4009

YY. Janjigian et al., ASCO 2016, PDS 4010

MH. Moelher et al., ASCO 2016, PDS 4011

On rappelle que l'approche « immunothérapie » cible actuellement les « checkpoints » immunitaires avec 2 grandes catégories de cibles : celles qui interviennent dans l'activation du lymphocyte T par les cellules dendritiques (CTLA4 par exemple) et celles intervenant dans l'interaction entre lymphocytes T et cellules cancéreuses (Figure 4).

L'intérêt pour l'immunothérapie dans les cancers gastriques se confirme.

Trois études de phase précoce ont été présentées évaluant la tolérance et l'efficacité d'Ac anti PD1 (nivolumab), anti PD-L1 (avelumab) ou anti CTLA4 (ipilimumab), en monothérapie ou en association, en situation de 2^{ème} ligne ou d'entretien post 1^{ère} ligne :

- L'avelumab en monothérapie évalué chez 151 malades en traitement d'entretien post-1^{ère} ligne ou en 2^{ème} ligne, démontre quelques signes d'activité clinique (près de 10 % de RO dont 2 RC). Il fait actuellement l'objet d'essais de phase 3 en situation d'entretien post 1^{ère} ligne et en 3^{ème} ligne.
- L'association Nivolumab (1mg/kg) + Ipilimumab (3 mg/kg), suivi de Nivolumab en monothérapie, chez des patients en 2^{ème} ligne ou plus (n = 160), semble encourageante (SG médiane : 6,9 mois)... Une étude de phase 3 est d'ores et déjà en cours.
- L'ipilimumab en monothérapie en entretien post 1^{ère} ligne, évalué en phase 2 vs soins de confort chez 114 malades, ne semble en revanche pas pouvoir démontrer un intérêt en terme de survie sans progression (l'étude a été arrêtée pour futilité au terme de l'analyse intermédiaire).

Au total : le développement de l'Ac anti-CTLA4 en entretien post 1^{ère} ligne n'aura pas de suite, mais des études de phase 3 s'ouvrent avec les anti-PD1 ou les anti-PDL1 en monothérapie ou en association.

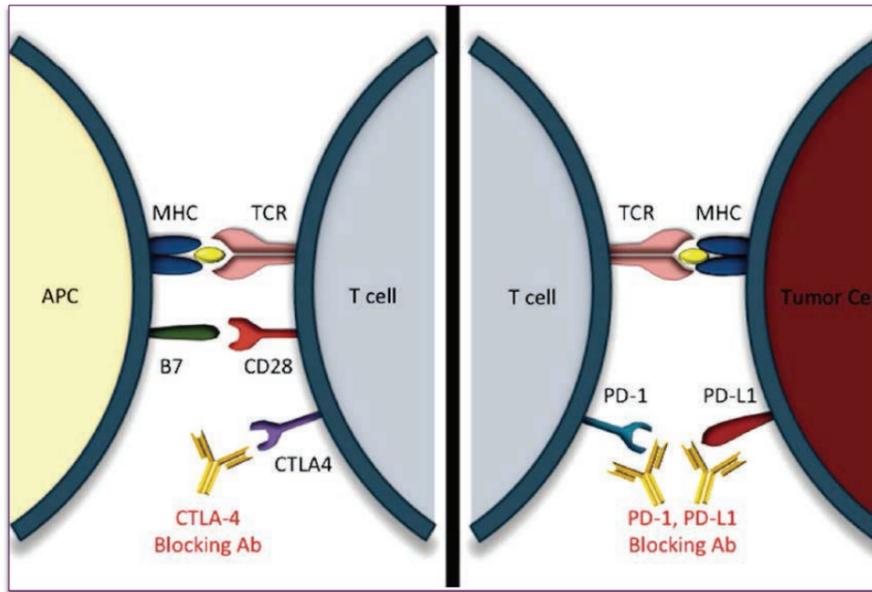


Figure 4 : Immunothérapie - Ciblage des « Immune Checkpoints »

PANCRÉAS TRAITEMENT ADJUVANT

1- Essai ESPAC-4 : le schéma GEMCAP devient un nouveau standard.

J-P. Neoptolemos, et al., ASCO 2016, OS #LBA4006

Après résection d'un cancer du pancréas, le standard en adjuvant est la gemcitabine pendant 6 mois suite à l'essai CONKO-001 (1,2).

Une alternative est l'association 5FU/acide folinique, démontrée équivalente dans l'essai ESPAC-3 (3).

L'essai de phase III international ESPAC-4 a comparé en adjuvant l'association gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) (CAP : 1660 mg/m² J1-J21 J1=J28) à la gemcitabine seule pendant 6 mois, avec pour objectif principal la survie globale.

Au total, 732 patients ont été randomisés après chirurgie R0/R1.

Les caractéristiques des patients, bien équilibrées entre les 2 bras, étaient les suivantes : âge médian 65 ans, 42 % de PS 0, 60 % de résections R1, 80 % de N+ et 40 % de tumeurs peu différenciées.

La chimiothérapie était réalisée en moyenne 65 jours après la chirurgie.

Après un suivi médian de 43,2 mois, l'objectif principal de l'étude a été atteint, avec une médiane de survie globale de 28 mois vs 25,5 mois en faveur de GEMCAP (p=0,032) (Figure 5), au prix d'une majoration significative des toxicités de grade 3-4 à type de diarrhée (5 % vs 2 %), de syndrome main-pied (7 % vs 0 %) et de neutropénie (38% vs 24 %).

L'analyse de sous-groupes suggère un bénéfice plus marqué en cas de résection R0 par rapport à R1. Les données de survie sans récurrence n'ont pas été communiquées lors du congrès ; elles restent très attendues.

L'association GEMCAP devient donc le nouveau standard après résection complète d'un cancer du pancréas.

Bien sûr les données plus détaillées de l'étude (et notamment celles de la survie globale) devront être mises à disposition pour rediscuter de la solidité de ce standard... qu'il faudra aussi dans le futur

confronter aux résultats des études dont les inclusions viennent de se clore (PRODIGE 24 évaluant le FOLFIRINOX et l'essai APACT évaluant l'association Gemcitabine + Nab-Paclitaxel).

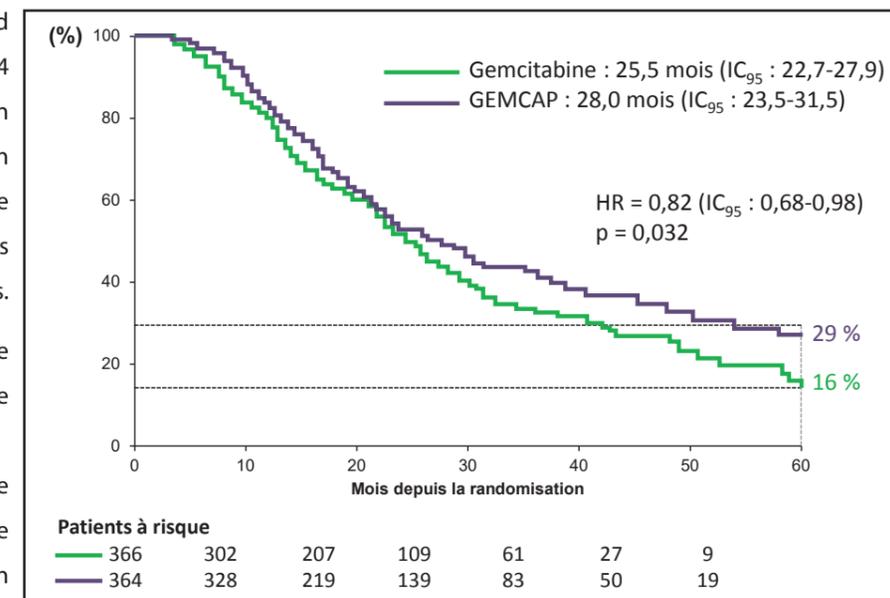
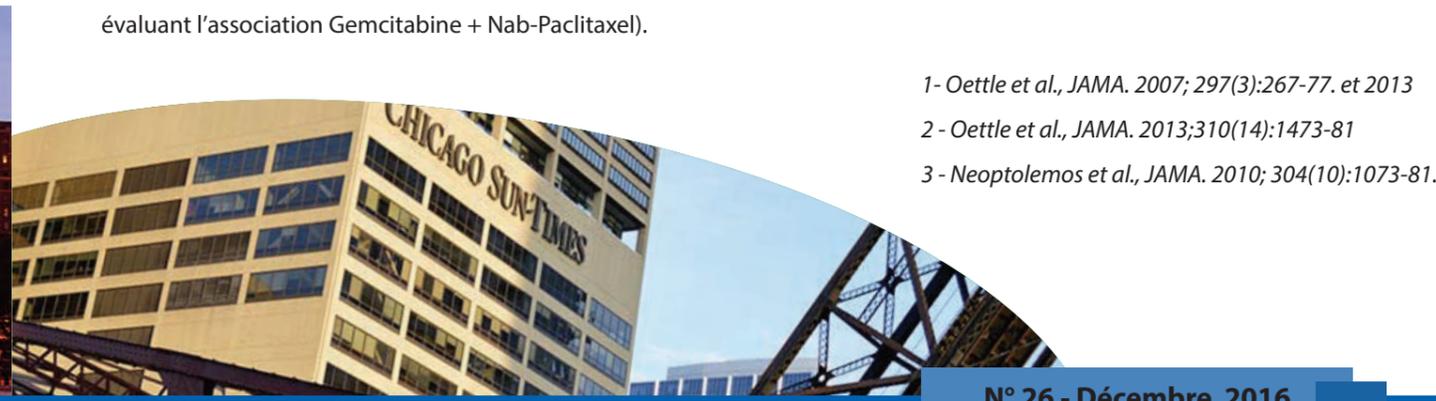


Figure 5 : ESPAC-4, survie globale

1 - Oettle et al., JAMA. 2007; 297(3):267-77. et 2013

2 - Oettle et al., JAMA. 2013;310(14):1473-81

3 - Neoptolemos et al., JAMA. 2010; 304(10):1073-81.



PANCRÉAS TRAITEMENT DES FORMES AVANCÉES

1- Essai MAESTRO : Absence de bénéfice de l'Evofosfamide associée à la gemcitabine en 1^{ère} ligne.

E. Van Custem et al., ASCO 2016, OS #4007

La chimiorésistance des cancers du pancréas pourrait être liée, en partie, à une mauvaise diffusion de la chimiothérapie et aux zones d'hypoxique tumorales, liées à la réaction desmoplastique dense qui caractérise ces tumeurs.

L'Evofosfamide (ou TH302) est un cytotoxique alkylant préférentiellement activé en milieu hypoxique qui, associé à la gemcitabine, avait démontré, en phase 2, une activité clinique en 1^{ère} ligne du cancer pancréatique avancé (1).

L'étude internationale de phase III MAESTRO, ayant inclus 693 patients inclus selon le schéma Gemcitabine + Evofosfamide vs Gemcitabine + Placebo, ne permet cependant pas de confirmer ces résultats.

Aucun bénéfice de survie globale (objectif principal) n'a pu, en effet, être mis en évidence (Figure 6), alors même que les objectifs secondaires étaient en faveur du bras Evofosfamide : survie sans progression (5,5 vs 3,7 mois ; $p=0,002$) et taux de réponse tumorale (16,5% vs 9,7% ; $p=0,009$).

L'analyse de sous-groupes suggérait également un bénéfice chez les asiatiques (qui ne représentaient cependant que 17 % des patients) et pour les tumeurs localement avancées.

L'Evofosfamide était globalement bien toléré, avec un taux de toxicité de grade 3-4 non majoré mais les taux de toxicités hématologiques tous grades étaient supérieurs dans le bras combiné.

Malgré des signaux positifs sur les objectifs secondaires, cette étude est négative et a arrêté le développement de cette molécule dans le traitement du cancer du pancréas avancé.

1) Borad et al., J Clin Oncol 2015 (33):1475-1481

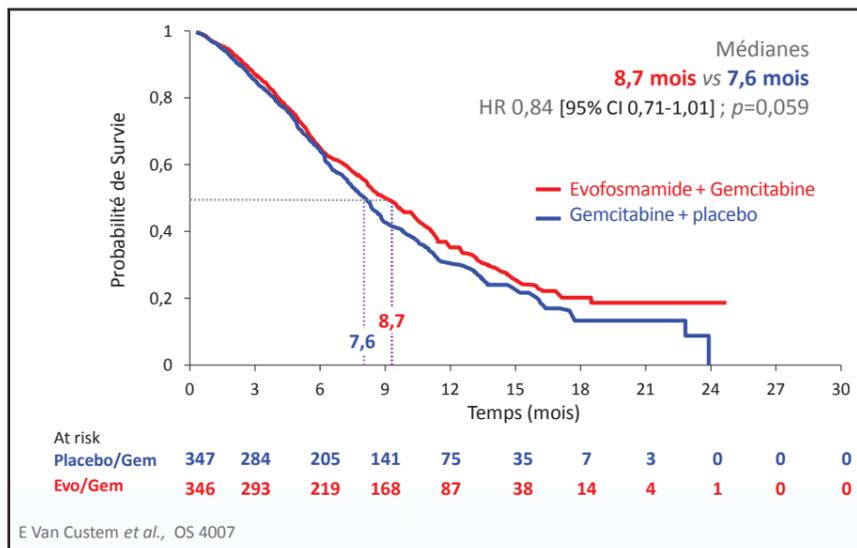


Figure 6 : MAESTRO, survie globale

2- Le galunisertib, inhibiteur du TGFβ, n'emporte pas la conviction en 1^{ère} ligne dans une étude de phase II.

D. Melisi et al., ASCO 2016, PDS #4019

Une potentialisation de l'effet de la gemcitabine par des inhibiteurs du TGFβ a été observée dans des modèles précliniques de cancer du pancréas.

Dans cette étude de phase II randomisée européenne, le galunisertib, un inhibiteur du TGFβ, a été évalué contre placebo en 1^{ère} ligne des cancers du pancréas non résécables de stade II à IV (stade IV dans 90 %), en combinaison à la gemcitabine. Un total de 156 patients ont été inclus selon un ratio 2 : 1 (104 dans le bras galunisertib + gemcitabine, 52 dans le bras placebo + gemcitabine).

Si aucun bénéfice significatif de survie n'était observé chez

l'ensemble des patients malgré une tendance, la survie globale était, en revanche, améliorée chez les patients ayant un faible taux circulant de TGFβ avant traitement (9,1 mois vs 7,6 mois ; $p=0,0056$), de même que chez les patients avec une diminution \geq de plus de 50 % du TGFβ et du CA 19.9 au cours du traitement.

Des résultats en demi-teinte face à un bras contrôle suboptimal. La molécule n'en reste pas moins intéressante et pourrait peut-être bénéficier d'un développement restreint aux patients avec cancer du pancréas uniquement métastatique et avec faible taux de TGFβ.

PANCRÉAS DIAGNOSTIC

Le PET scan pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge du cancer du pancréas.

P. Ghaneh et al., ASCO 2016, OS #4008

Cette étude pragmatique britannique menée chez 550 patients avec suspicion de cancer du pancréas, avait pour objectif d'évaluer l'intérêt du PET scan par rapport au scanner dans le diagnostic, le bilan et finalement la prise en charge globale du cancer du pancréas, et incluait une évaluation coût/efficacité de cet examen.

Les patients étaient inclus s'il existait une suspicion de cancer du pancréas après réalisation d'un scanner abdominal, pris comme référence (mais qui pouvait avoir été complété par une IRM et/ou une échocardiographie).

Le PET scan était associé dans cette étude à :

- des performances diagnostiques supérieures à celles du scanner en termes de sensibilité (92,7 vs 88,5 %), spécificité (75,8% vs 70,6%), valeur prédictive positive (77,6 vs 73,1 %) et négative (92 vs 87,1 %).
- une modification du « staging » par rapport aux données du scanner dans 14 % des cas

- une modification de la prise en charge dans 45 % des cas
- une prise en charge coût efficace dans le modèle économique britannique (non extrapolable à un autre modèle économique).

Même si cette étude comporte des biais évidents (étude non randomisée, réalisation non systématique de l'IRM hépatique et de l'échocardiographie), elle semble néanmoins montrer une valeur ajoutée du PET scan par rapport au scanner. Les données sont cependant insuffisantes pour le recommander de façon systématique dans cette indication.



CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

1- Essai TACE 2 : le sorafenib n'ajoute rien à la chimioembolisation hépatique.

T. Meyer et al., ASCO 2016, PDS #4018

L'essai de phase III britannique multicentrique TACE 2 a évalué l'intérêt d'ajouter du sorafenib à un traitement par chimioembolisation hépatique chez des patients présentant un CHC non métastatique non résecable et Child A.

Au total 294 patients ont été randomisés entre sorafenib et placebo, puis traités 2 à 5 semaines après la randomisation par chimioembolisation hépatique (avec billes chargées de doxorubicine), tout en poursuivant le traitement oral jusqu'à progression.

L'essai a été stoppé après inclusion de 313 patients sur les 412 initialement prévus, suite aux résultats négatifs de l'analyse intermédiaire en termes de survie sans progression (7,8 vs 7,7

mois ; ns). Aucun bénéfice en termes de survie globale (18,8 vs 19,6 mois ; ns) ou de taux de réponse objective (34,7 % vs 31,4 %) et de stabilisation (51,7 % vs 52,4 %) n'a également été observé dans le bras sorafenib, qui était associé à une toxicité sévère plus importante.

Le sorafenib garde donc toute son indication en situation avancée mais n'améliore pas les résultats de la chimioembolisation dans les formes non métastatiques non résecables, ce qui confirme le résultat de 2 études de phase III précédentes (1,2).

1 - Lencioni et al. J Hepatol 2016

2 - Kudo et al. Eur J Cancer. 2011

2 - Essai CALGB 80802 : la doxorubicine associée au sorafenib est toxique et sans intérêt.

G. Abou-Alfa et al., ASCO 2016, PDS #4003

Dans un essai de phase II la doxorubicine associée au sorafenib avait montré sa supériorité en termes de survie globale face au sorafenib seul dans le CHC avancé (1). L'essai de phase III américain CALGB 80802, suite logique de la phase II, a donc évalué le sorafenib +/- associé à la doxorubicine (60 mg/21 jours X 6 cycles) en 1^{ère} ligne chez des patients ayant un CHC avancé et Child-Pugh A, avec pour critère principal la survie globale.

A la 5^{ème} analyse intermédiaire, l'étude a été arrêtée après inclusion de 346 patients sur les 480 patients initialement prévus en raison de l'absence d'amélioration de la survie globale (8,9 mois vs 10,5 mois ; ns) et de la survie sans progression (4,0 vs 3,9 mois ; ns) dans le bras combiné. La toxicité était évidemment plus importante avec la doxorubicine (en particulier hémato-logique), ce qui explique très probablement la dose-intensité plus faible du sorafenib constatée dans ce bras. Par ailleurs, 7 patients (4,3 %) ont présenté une toxicité cardiaque de grade 3-4 liée à la doxorubicine.

Cette étude de phase III ne transforme pas l'essai marqué par la phase II. La doxorubicine doit donc être mise au placard dans cette indication où le sorafenib reste le maître des lieux.

1- Abou-Alfa et al., JAMA 2010



3 - La déplétion en Arginine : une cible thérapeutique prometteuse dans les CHC avancés ?

G.K Abou Alfa et al., ASCO 2016, PDS #4017

Les cellules tumorales du CHC sont souvent déficientes en argininosuccinate synthase (ASS) et utilisent ainsi préférentiellement l'arginine provenant du sang circulant pour permettre leur croissance et leur survie (Figure 7). La déplétion en arginine pourrait donc constituer une cible thérapeutique intéressante dans les CHC.

L'ADI-peg 20 (arginine deiminase combinée à du PEG) est une enzyme de dégradation de l'arginine qui vise à empêcher la supplémentation en arginine des cellules hépatocarcinomeuses.

Dans cette phase III internationale, 633 patients présentant un CHC avancé progressant ou intolérants après une 1^{ère} ligne de traitement ont été randomisés pour recevoir de l'ADI-peg 20 ou un placebo en IM de façon hebdomadaire. L'âge médian était de 62 ans, la population était asiatique avec infection VHB pour moitié et plus de 70 % des patients étaient métastatiques.

L'objectif principal n'a pas été atteint car la survie globale était identique dans les 2 bras de traitement (7,8 mois vs 7,4 mois, ns), de même que le taux de contrôle tumoral (25 % vs 31 %, ns). La tolérance du traitement était bonne, sans aucune toxicité notable majeure observée.

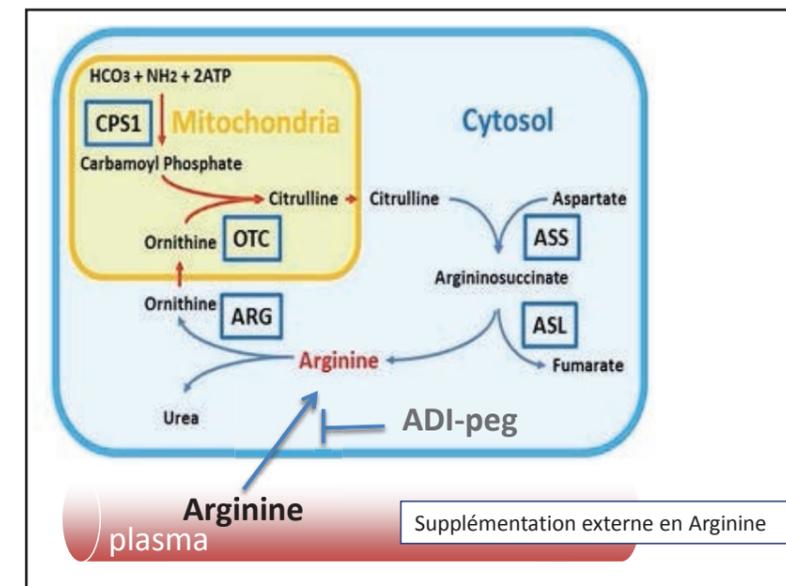


Figure 7 : CHC avancé, Intérêt du ciblage de l'arginine

Une déplétion en arginine et une augmentation de la citrulline circulantes de plus de 7 semaines étaient associées à une survie significativement meilleure.

Si cet essai est négatif, le ciblage de l'arginine reste néanmoins intéressant et son efficacité pourrait être optimisée en neutralisant la production d'anticorps anti-ADI peg 20 (survenant chez > 70 % des patients), en le combinant à une chimiothérapie cytotoxique et en le réservant aux CHC particulièrement déficients en ASS.

CCR TRAITEMENT

Immunothérapie pour les CCR M+.

Overman et al. A3501 ; Bendell et al. A3502

L'étude de Le DT et al présentée à l'ASCO 2015 et publiée dans le NEJM montrait la bonne efficacité du Pembrolizumab (Ac anti PD1) chez des patients atteints de tumeur MSI high coliques ou non coliques. Les résultats chez les patients atteints d'une tumeur colique MSS étaient en revanche moins probants. Dans cette population (ainsi que dans celle des MSI), ce sont maintenant des associations immunothérapeutiques (ou avec thérapie ciblée) qui ont été testées.

Cette année, les résultats de l'association Nivolumab (anti-PD1) +/- Ipilimumab (anti-CTL4) permettant un double blocage des immune checkpoints (déjà testée dans le mélanome) chez des patients atteints de CCR métastatique (MSS ou MSI) et traités antérieurement par au moins deux lignes de chimiothérapie ont été rapportés (Overman et al., A3501). La double immunothérapie chez les patients MSI semble donner des résultats un peu meilleurs que le nivolumab seul (33 % de réponse vs 25 %), même

si le petit nombre de patients dans chaque bras (n = 33 et n = 26) ne permet pas de réelle comparaison. Les durées de réponse étaient intéressantes avec des PFS dépassant les 6 mois dans les 2 bras et plus d'un an de contrôle de la maladie pour certains de ces patients lourdement prétraités. Ces résultats n'en demeurent pas moins préliminaires et doivent être maintenant évalués dans de plus conséquentes séries.

La **combinaison « immunothérapie et anti-MEK »** chez des patients atteints de CCRm MSS a aussi été rapportée (Bendell et al. A3502) ; les anti-MEK pouvant induire une réaction immunitaire dirigée contre des tumeurs peu immunogènes. Le cobimetinib (anti-MEK) a donc été combiné à l'Atezolizumab (anti-PDL1) chez

23 patients. Les résultats de cette étude de phase I b avec escalade de dose du cobimetinib (20 → 60 mg) ne permettaient pas de définir la dose limitante toxique (DLT). Le profil de toxicité était attendu, avec aucun décès toxique et 35% de toxicités grade 3-4 dont seulement 9% liées de manière claire aux traitements reçus. La diarrhée, les effets cutanés, la fatigue et les nausées étaient les effets secondaires les plus fréquents. Le taux de réponse était de 17% et 22% des patients étaient stables. Certaines réponses duraient plus de 4 mois et la réponse ne semblait pas corrélée à l'intensité du PD1 en IHC sur ce petit nombre de patients.

A suivre...

Trithérapie avec thérapie ciblée déterminée sur le statut RAS : résultats de l'étude METHEP 2.

M. Ychou et al., ASCO 2016, PDS 3512.

L'étude METHEP1 (Ann Surg Oncol. 2013) avait montré que la triple chimiothérapie par FOLFIRINOX semblait supérieure au FOLFOX-7 et au FOLFIRI-HD pour induire de la réponse et de la résectabilité chez les patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases limitées au foie.

L'étude METHEP2 teste la triple chimiothérapie par FOLFIRINOX contre une bi-chimiothérapie dans ce même groupe de patients mais tous traités par thérapie ciblée : les patients RAS WT recevaient tous du Cetuximab alors que les mutés recevaient tous du Bevacizumab (Figure 8).

Sur les 256 patients de l'étude, 130 ont reçu la triple chimiothérapie, 56 du FOLFIRI et 70 du FOLFOX. L'objectif principal était le taux de résection hépatique (R0 ou R1). Celui-ci était, respectivement, de 45 vs 57% chez les patients ayant reçu une bi-chimiothérapie (+ thérapie ciblée) et une trichimiothérapie (+ thérapie ciblée). Par ailleurs les patients RAS WT traités par cetuximab étaient opérés dans 59% des cas contre 45% pour les patients RAS muté traités par bevacizumab. Ces résultats n'étant pas statistiquement significatifs. L'analyse de survie globale montrait un bénéfice significatif en faveur du FOLFIRINOX (p=0,048).

Chez les patients capables de supporter une chimiothérapie intensive, cette stratégie semble quand même offrir des possibilités plus importantes de chirurgie curative et des survies impressionnantes.

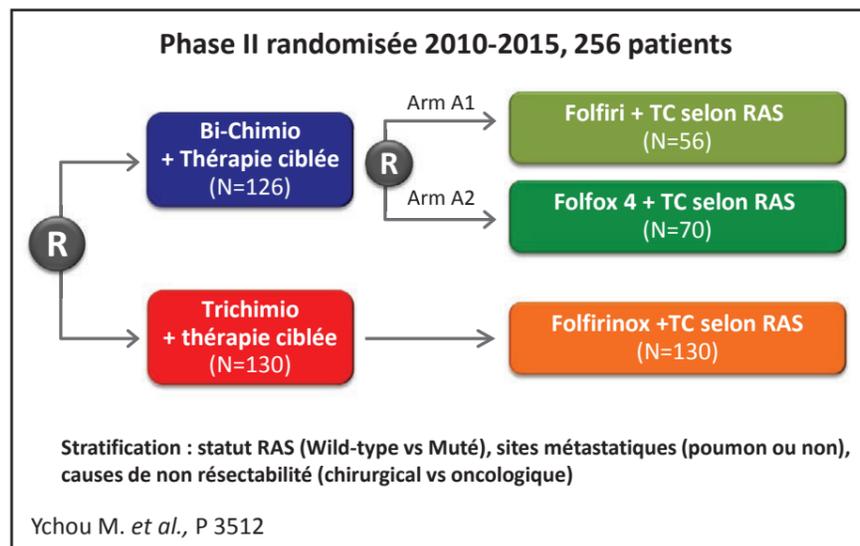


Figure 8 : Schéma de l'étude METHEP 2

Prodige 18 : poursuite en 2^{ème} ligne du blocage anti-angiogénique débuté en première ligne.

S. Hiret et al., A3514

Chez les patients traités par une 1^{ère} ligne de chimiothérapie avec anti-angiogénique et relevant d'un traitement de 2^{ème} ligne, l'intérêt de la poursuite d'un anti-angiogénique en 2^{ème} ligne (par rapport à son arrêt) est maintenant démontré (études TML, VELOUR, RAISE, BEBYP...). Néanmoins chez les patients « RAS WT » dans cette situation se pose la question de l'intérêt de l'introduction des anti-EGFR.

L'étude Prodige 18 est une phase II randomisée en deuxième ligne chez des patients atteints de CCRm. Les patients inclus devaient présenter une tumeur KRAS sauvage et une maladie progressive après une première ligne par une association chimiothérapie-Bevacizumab. Les patients étaient traités par un cross-over de chimiothérapie et une randomisation entre Bevacizumab et Cetuximab. L'objectif principal était le taux de survie sans progression à 4 mois.

Au total 133 patients ont été randomisés en 5 ans, avec une majorité de chimiothérapie par FOLFOX (avec Bev n=41 ou Cetux n=42), le reste recevant du FOLFIRI (avec Beva n=25 ou Cetux n=25).

Le bras A (poursuite du bevacizumab) semblait sortir plutôt vainqueur de la confrontation avec un taux de SSP à 4 mois de 81% vs 68% pour le bras B (Cetuximab), et des médianes de survie sans progression (7,3 vs 5,7) et de survie globale (19,3 vs 11,4 mois) meilleures (Figure 9).

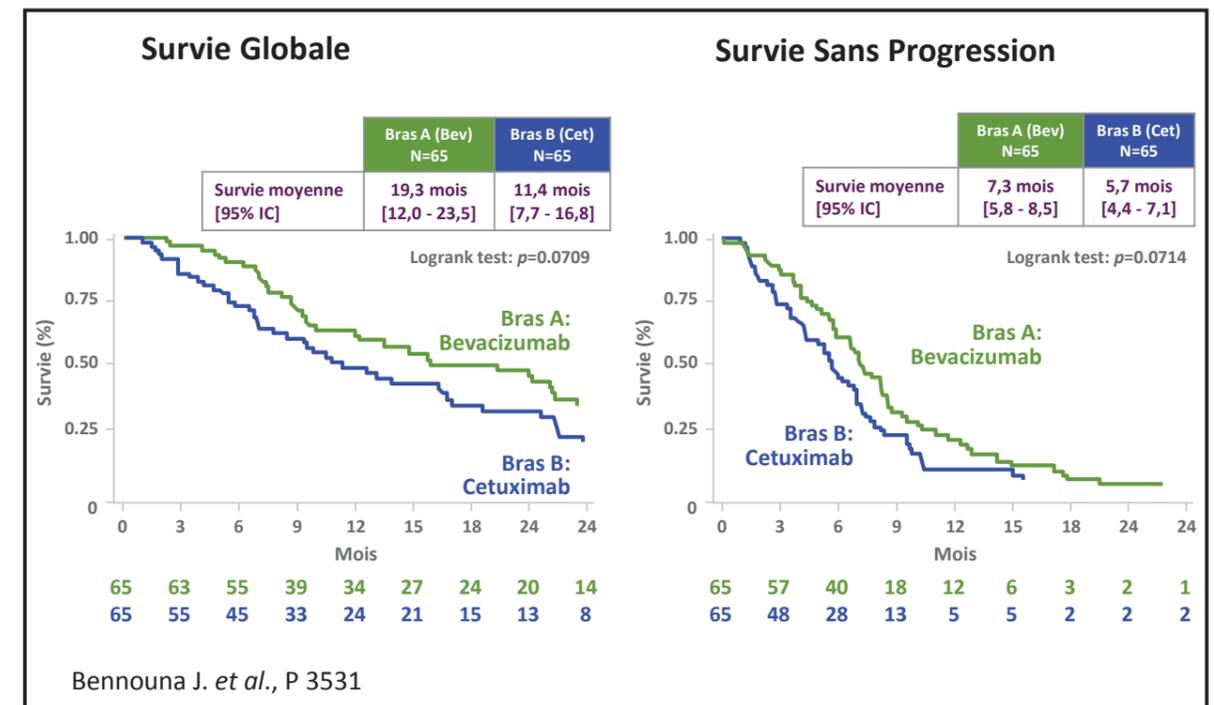


Figure 9 : PRODIGE 18 - Résultats de survie

Au final, cette étude confirme qu'après une première de chimiothérapie avec Bevacizumab, l'utilisation d'un anti-EGFR en deuxième ligne semble non recommandée et elle confirme les résultats de COMETS et aussi probablement de FIRE 3.

Prodige 18 renforce également le concept de la poursuite du blocage antiangiogénique après TML, VELOUR, RAISE et BEBYP. En cas de choix d'un antiangiogénique en première ligne, après progression, cette classe thérapeutique doit être poursuivie en deuxième ligne. Le choix de la biothérapie optimale en première ligne reste bien sûr au cœur du débat...

RECTUM TRAITEMENT

Chirurgie du cancer rectal : Peut-on faire mieux que la TME ?

Fujita S. et al., OS 3508

Au Japon les curages vont plus loin et retrouvent plus de ganglions... l'expérience du cancer de l'estomac a montré que ces curages n'étaient pas toujours importables chez nos patients.

Dans le cancer du tiers inférieur du rectum, les japonais pratiquent systématiquement une chirurgie TME avec curage latéral.

Un essai randomisé de non-infériorité a été réalisé comparant chirurgie TME seule à chirurgie avec curage latéral avec des résultats préliminaires en faveur d'une moindre morbidité de la chirurgie sans curage latéral. Les résultats de survie sans rechute, objectif principal de l'essai, ont été communiqués.

Le JCOG a inclus 701 patients entre 2003 et 2010 avec une randomisation peropératoire, une fois le caractère R0 de la chirurgie

TME confirmé, entre curage latéral ou non.

A 5 ans la survie sans rechute est de 73,4 % dans le groupe avec curage versus 73,3 % dans le groupe sans curage ce qui ne permettait pas, selon les hypothèses statistiques de conclure à une non-infériorité (HR 1,07 IC95 [0,84 -1,36] $p=0,055$).

Les taux de survie globale à 5 ans étaient de 92,6 vs 90,2 %. Le nombre de patients ayant présenté *in fine* une récurrence locale était de 25 (7,1 %) dans le groupe avec curage latéral et de 44 (12,6 %) dans le groupe sans curage latéral ($p=0,02$).

Au total les chirurgiens japonais considèrent leur standard de chirurgie rectale extensive comme validée par cette étude. Reste à savoir si ces recommandations japonaises doivent aussi s'intégrer en Europe ?

Rectum métastatique hépatique synchrone : résultats d'une trithérapie d'emblée.

J-B. Bachet et al., A3513

La problématique de la gestion de la tumeur primitive et de celle des métastases synchrones est particulièrement sensible dans le cancer rectal où la tumeur primitive génère souvent des symptômes invalidants alors que les métastases menacent le pronostic vital.

J-B. Bachet a dirigé pour la FFCD l'essai 1102, phase II, évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX dans les cancers rectaux avec métastases synchrones. L'objectif principal était le taux de contrôle de la maladie à 4 mois avec un objectif minimal de 75 %. En un peu moins de 3 ans, 65 patients ont été traités par 8 cures de FOLFIRINOX dont près des deux tiers avec une tumeur rectale T4 et au moins deux sites métastatiques. Une évaluation par IRM et scanner était réalisée à l'inclusion et tous les 4 cycles.

Les résultats sont spectaculaires avec un taux de contrôle tumoral de 94 % à 4 mois et des symptômes rectaux passant de 72 % des

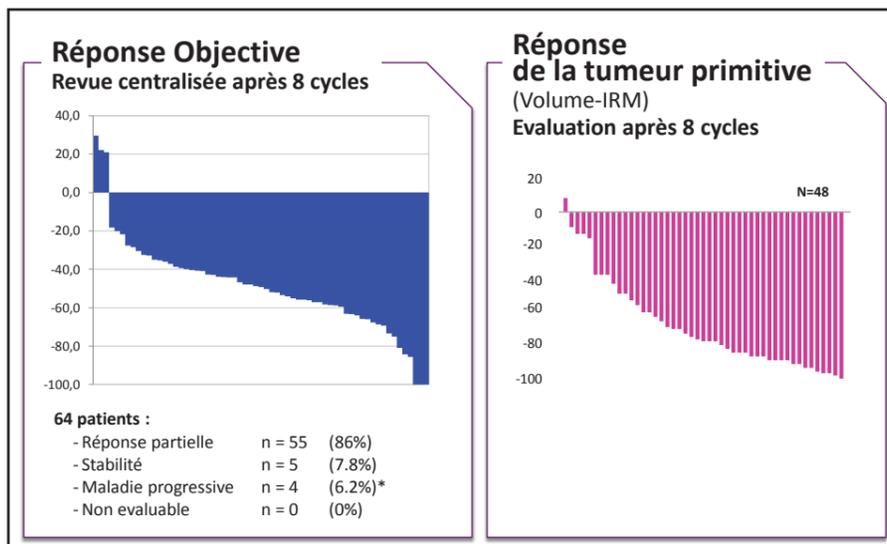


Figure 10

Essai FFCD 1102 : Résultats FOLFIRINOX dans le Rectum M+ synchrone

patients à 10 % (Figure 10). La médiane de SSP était très satisfaisante de 10,9 mois.

Les traitements ultérieurs des patients restaient très variables, car au choix des investigateurs.

Le profil de tolérance était celui du FOLFIRINOX, avec une utilisation large des GCSF, et aucune complication sur la tumeur primitive.

Un traitement d'induction par FOLFIRINOX semble donc efficace et peu coûteux et permet de contrôler une situation clinique délicate et de se donner plus de temps pour décider d'un traitement médical et/ou chirurgical de la lésion primitive et des métastases.

CCR

Facteurs biologiques pronostics et/ou prédictifs

Valeur pronostique de la localisation du primitif dans le CCRM.

Schrag et al., # 3505, (Venook et al., OS 3504, Lee et al., OS 3506)

Le mauvais pronostic des cancers du côlon droit est connu depuis les années 80. Depuis, les connaissances en biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de mauvais pronostic dans les cancers métastatiques : statut tumoral BRAF muté, statut MSI, tous associés à la localisation droite. Trois communications orales ont abordé le sujet : l'une sur les données du SEER (Schrag et al., OS 3505), l'autre sur les données de l'étude 80405 de la CALGB (Venook et al., OS 3504), et la dernière sur une série rétrospective du MD Anderson (Lee et al., OS 3506).

► L'analyse du SEER, base de données épidémiologiques de 18 états américains, a permis d'identifier entre 2000 et 2012, 138059 cas de cancer colique droit (du caecum à l'angle G) et 97311 cancers coliques gauches (rectum exclu). Parmi eux, 70794 côlons métastatiques (38 % droits, 28 % gauches, 26 % rectums) avec une incidence par localisation stable dans le temps. Il est confirmé que la survie est défavorable pour les côlons droits (HR 1,25 par rapport au colon G) et meilleure pour les rectums (HR 0,83). Ce mauvais pronostic lié à la localisation droite n'a pas varié sur 12 ans alors que la survie médiane s'est améliorée au cours du temps (médianes de SG entre 2000 et 2012 : côlon droit 9,5 vs 10,5, côlon gauche 15,5 vs 17,5 mois). Les mêmes différences existaient de façon moins marquée pour les stades III (HR SG 1,12 et médiane de SG droit vs gauche : 66 vs 103 mois), et de façon plus marquée pour les stades IIIc, mais pas pour les stades II. Enfin les données de survie des patients traités par anti-EGFR confirmaient un mauvais pronostic des côlons droits face aux gauches.

► Une analyse des données de l'étude du CALGB 80405 avec en première ligne Cetuximab versus Bevacizumab, (qui rappelle le se soldait par un match nul entre les deux biothérapies) a été présentée. Sur l'effectif initial (KRAS exon 2) 293 côlons

droits et 732 côlons gauches étaient identifiés. Globalement la valeur pronostique défavorable du côlon droit était confirmée (médiane SG 19 vs 33 mois, HR 0,55, $p<0,0001$), plus marquée chez les patients traités par Cetuximab (D vs G : 16,7 vs 36 mois, HR 1,87, $p<0,0001$) que chez ceux traités par Bevacizumab (D vs G : 24 vs 31, HR 1,32 $p=0,01$). En SSP les résultats étaient identiques pour la population globale, et celle traitée par Cetuximab, avec des valeurs significativement moins élevées dans les côlons droits (sauf pour les patients traités par Bevacizumab) (Figure 11).

Enfin il existait une interaction significative pour un effet positif du Cetuximab vs le Bevacizumab dans le côlon gauche et à la limite de la significativité pour le côlon droit en faveur cette fois du Bevacizumab.

Comment expliquer l'impact de la localisation sur l'efficacité du cetuximab ? L'expression accrue de récepteur EGFR et de ses ligands dans le côlon gauche favoriserait l'addiction oncogénique de la tumeur à la voie de l'EGFR et donc sa plus grande sensibilité aux anticorps anti-EGFR tels que le cetuximab.

Les données moléculaires sont parcellaires avec absence de détermination du statut RAS complet, absence de statut MSI ou BRAF disponibles. Certes l'analyse des patients de FIRE-3

avec RAS complet va dans le même sens mais aujourd'hui il paraît difficile de suivre ces résultats pour la pratique quotidienne. Seule une analyse multivariée intégrant tous les paramètres pronostiques de biologie moléculaire pourra trancher sur une véritable pertinence de cette séparation gauche / droite.

► Ce fut l'objet d'une étude rétrospective sur une petite série du MD. Anderson détaillant sur 167 patients les facteurs pronostiques cliniques et moléculaires : dans cette analyse les côlons droits n'apparaissent plus significativement comme facteur pronostique défavorable de SSP.

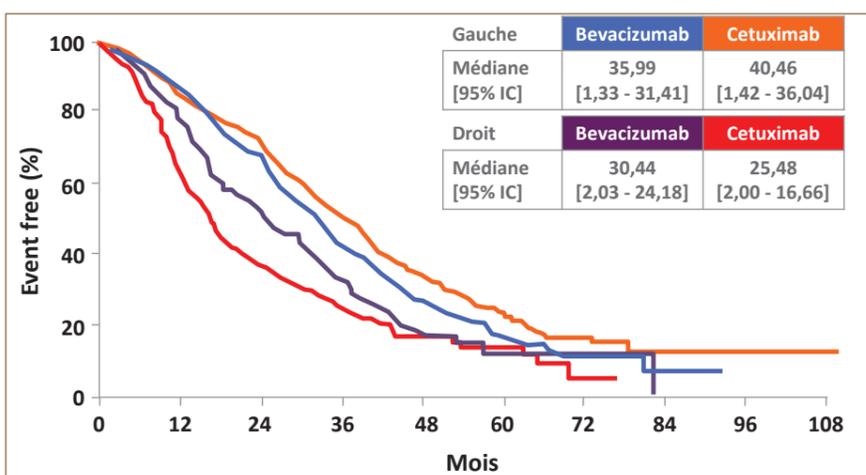


Figure 11
Etude CALGB : Survie globale selon localisation et biothérapie.

En revanche les auteurs montraient que les cancers du côlon droit s'inscrivaient principalement dans les groupes moléculaires CMS (Consensus Molecular Subtype) 1 et 3, correspondant respectivement aux groupes « MSI-immun » et « métabolique ». Ils se caractérisent notamment par un phénotype « méthylé » et un haut taux de mutations BRAF (CMS1) et KRAS (CMS3), ces dernières grevant le pronostic des cancers colorectaux...

Depuis, des données supplémentaires d'analyses rétrospectives d'autres essais (PRIME, PEAK, CRYSTAL, FIRE3) ont été apportées

au congrès de l'ESMO. Les résultats sont concordants. Le caractère péjoratif de la localisation colique droite des CCRM+, par rapport à la gauche, ne fait pas débat. Concernant l'approche thérapeutique, ce débat droite/gauche n'est pas encore totalement tranché. L'avenir dira si cette répartition possède vraiment une valeur pronostique et prédictive d'une réponse différente aux biothérapies comme le suggère l'ensemble de ces analyses rétrospectives.

TNE NON PANCRÉATIQUES

Radiothérapie interne vectorisée des TNE non pancréatiques avancées.

J-R. Strosberg et al., ASCO 2016, OS 4005

Les résultats de l'étude de phase III NETTER-1 ont été régulièrement présentés depuis l'ESMO 2015. L'ASCO a permis une nouvelle présentation des résultats actualisés.

Il s'agit de la 1^{ère} étude de phase III évaluant la radiothérapie interne vectorisée (RIV) dans le domaine des TNE. Elle concernait les malades atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen grade 1 ou 2, inopérables, avancées et en progression, fixant à l'octreoscan. 229 ont été randomisés entre RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATE vs Octreotide LAR (60 mg). L'objectif principal (survie sans progression en relecture centralisée) était largement atteint : médiane non atteinte pour le bras « radiothérapie métabolique » vs 8,4 mois dans le bras Octreotide seul (HR : 0,21 [0,13-0,33], p < 0,0001) (Figure 12).

Le taux de réponse est en faveur du bras RIV : 19 vs 3%. Les données de survie globale ne sont pas encore matures (mais en faveur de la RIV).

La toxicité de la RIV était conforme à celle attendue. Il faudra néanmoins rester vigilant sur les données à long terme de toxicité hématologique notamment.

Au total, cette étude démontre l'efficacité de la radiothérapie métabolique dans le traitement des TNE bien différenciées.

Cette arme thérapeutique est d'ores et déjà disponible en ATU dans cette indication auprès des centres français. Rappelons que dans le domaine des TNE du pancréas une étude de phase III évaluant cette même radiothérapie métabolique (vs sunitinib) est en cours en France (Étude Occlurandom).

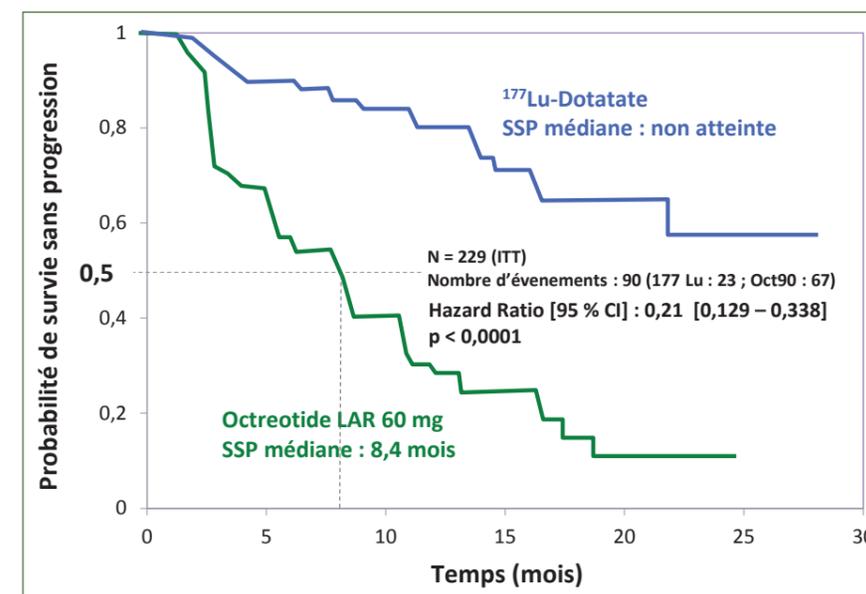


Figure 12
NETTER-1 : Survie sans progression

BIOMARQUEURS EN IMMUNOLOGIE

L'immunoscore.

J. Galon et al., ASCO 2016, OS #3500

L'immunoscore (IM), un score prenant en compte la densité et la topographie de l'infiltrat lymphocytaire dans les cancers coliques localisés a fait l'objet d'une présentation en session orale. Rappelons que cette équipe s'est illustrée ces dix dernières années par des travaux, essentiellement basés sur des études rétrospectives, publiés dans des revues prestigieuses et démontrant l'impact pronostique d'un infiltrat immun adaptatif, rivalisant avec le classique TNM (1-4). Cet IM repose sur la numération par analyse d'image, de lymphocytes T CD3+, CD45+ (T mémoire) et CD8+ (T cytotoxique) en situation intra et péri-tumorale. Il permet d'objectiver un microenvironnement immun de type adaptatif, qui offre à l'organisme la capacité de mieux se défendre contre la tumeur. Dans ce cadre, les auteurs de ces études avaient montré que les patients présentant un infiltrat immun « protecteur » s'accompagnaient d'un plus faible risque de maladie micrométastatique et de rechute, que les patients ne possédant pas ce type de microenvironnement.

Il restait à valider l'IM de façon prospective et solide.

Cette démarche s'est appuyée sur une série de 3000 patients atteints de cancers coliques de stade I, II et III issus de 23 centres et de 17 pays. Elle a fait l'objet d'un travail de validation sur 3 sets : un expérimental, un interne et un externe.

Un IM élevé était associé à une meilleure évolution et s'est avéré discriminant sur les 3 sets de validation en termes de temps jusqu'à récurrence (TTR, objectif principal), de survie sans récurrence et de survie globale. Il était indépendant de l'âge, du sexe et de la localisation tumorale en analyse multivariée. Enfin un IM élevé se traduisait par un meilleur TTR au sein de cancers colorectaux de stade II, les scores bas s'accompagnant de plus de récurrences que les scores élevés.

Par ailleurs les corrélations entre les pathologistes des différents centres se sont avérées excellentes.

Ces données sont donc encourageantes pour mieux sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une chimiothérapie dans les stades II. Cependant il faudrait y intégrer le poids respectif de

facteurs pronostiques reconnus tels que les statuts BRAF, RAS et MSI ainsi que le grade et la présence d'embolus vasculaires et d'infiltrations péri-neurales.

Au total cet IM s'est donc avéré robuste (large cohorte), reproductible (23 centres) et discriminant (sur 3 sets et en analyse multivariée). La prochaine étape consistera sans doute à étudier le bénéfice d'un traitement systémique post-opératoire dans les cancers

Biomarqueurs prédictifs en immunothérapie.

Bendell et al., # 3502, El-Khouery et al., # 4012, Morris et al., # 3503

Les inhibiteurs des check-points immunitaires tels que le Pembrolizumab, un anti-PD1, ont montré leur efficacité dans CCR avec instabilité microsatellitaire (MSI) (1). Cet impact thérapeutique s'explique par la forte densité lymphocytaire de cette catégorie moléculaire, susceptible d'être stimulée (donc d'amener des réponses) par les immunothérapies. Certaines communications présentées lors de ce congrès nous indiquent que l'impact des immunothérapies n'est plus limité aux seuls cancers digestifs de type MSI et pourraient s'étendre à d'autres spectres moléculaires et d'autres localisations anatomiques.

Dans ce cadre, de quel marqueur prédictif bénéficie-t-on ? Le marquage immunohistochimique par anti-PDL-1 (ligand du récepteur PD-1) semble une option logique. Cette option est utilisée dans le cancer du poumon mais fait l'objet d'études complémentaires pour une implémentation plus maîtrisée en pratique clinique.

L'essai combinant l'Atezolizumab, un inhibiteur de PDL-1 et le Cobimetinib, un inhibiteur de MEK, dans les cancers colorectaux sans instabilité microsatellitaire (MSS) s'est caractérisée par des taux de réponse intéressants chez des patients lourdement pré-traités, mais sans corrélation avec l'expression de PD-L1 en immu-

Biopsie liquide.

Tie et al., # 3511

La biopsie liquide qui se résume aujourd'hui principalement à la détection de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) a le vent en poupe. Son intérêt dans les cancers colorectaux en situation métastatique est clairement démontrée tant pour établir le statut mutationnel RAS de façon non invasive, que pour détecter précocement des résistances. En revanche son impact dans les formes localisées apparaît moins tranché.

de stade II, en cas d'IM bas, dans une étude contrôlée, en y intégrant conjointement des paramètres pronostiques reconnus.

1 - Pages F. et al., *N Engl J Med.*, 2005

2 - Galon J. et al., *Science*, 2006

3 - Pages F. et al., *Cancer Res.*, 2011

4 - Broussard E. et al., *J Clin Oncol.*, 2011

nohistochimie sur des biopsies tumorales séquentielles (Bendell et al., # 3502).

On peut dresser un constat identique dans les carcinomes hépatocellulaires traités en 2^{ème} ligne par Nivolumab, un anti-PD-1. Ce traitement s'accompagne de résultats prometteurs en termes de réponse et de stabilisation, mais toujours sans corrélation avec l'expression de PD-L1 (El-Khouery et al., # 4012).

L'utilisation du Nivolumab dans le cancer anal métastatique, dont le type histologique correspondait à des carcinomes épidermoïdes, s'est également soldée par des taux réponse encourageants (Morris et al., # 3503). Dans cette étude aucune donnée immunohistochimique concernant PD-L1 n'était disponible. Cependant on peut penser que ce type de cancer souvent associé à une infection HPV ou HIV, s'accompagne volontiers d'une réaction inflammatoire propice aux immunothérapies, comme on l'a évoqué plus haut.

Au total, en dehors du statut MSI, qui concerne 4 % des cancers colorectaux métastatiques, nous ne disposons pas encore de marqueur prédictif de réponse aux immunothérapies

1 - *Le DT N Engl J Med* 2015

Sur une série de 231 patients porteurs de CCR de stade II opérés non traités, les auteurs ont réalisé un séquençage de 15 gènes, conduisant à la mise évidence d'une mutation chez 230 patients (99,6 %) détectable dans le plasma. La détection de l'ADNtc a été réalisée entre la 4^{ème} et 10^{ème} semaine post-opératoire.

Les auteurs ont clairement montré qu'un taux élevé d'ADNtc s'accompagnait d'un taux de rechutes bien supérieur qu'en

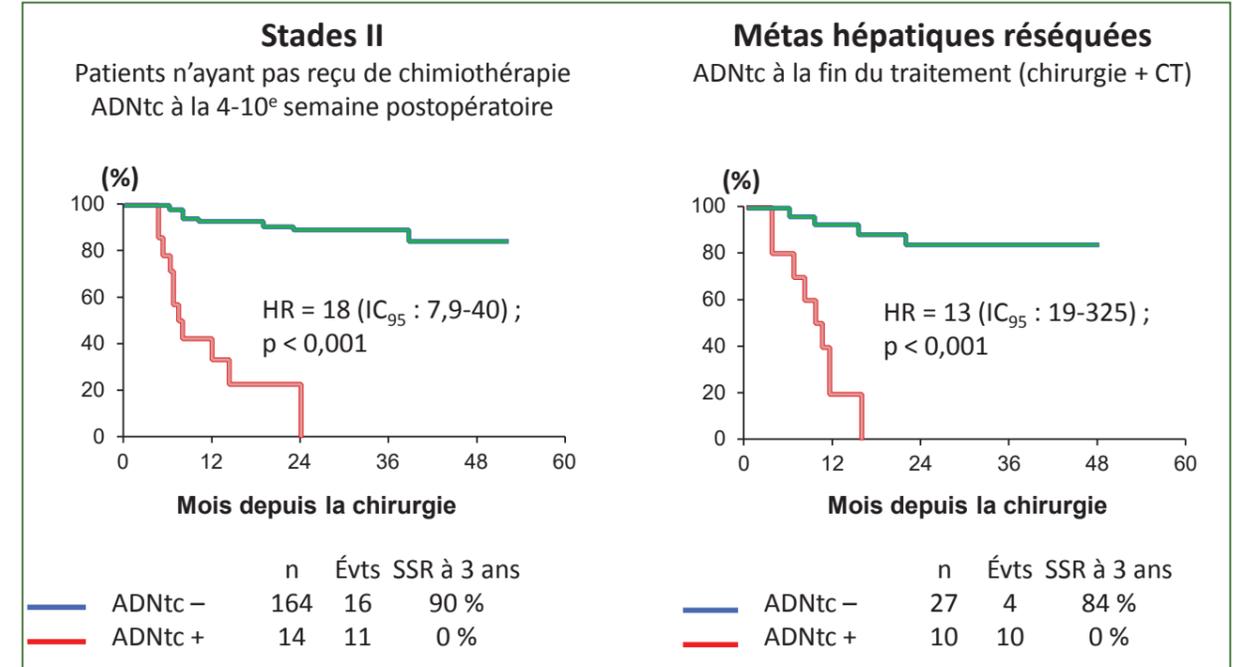


Figure 13
ADN tumoral circulant : Survie sans récurrence

cas d'ADNtc bas ($p < 0,001$). De façon intéressante, la détection d'ADNtc précédait la récurrence radiologique de 3 à 5,5 mois en médiane. Par ailleurs ces mêmes auteurs ont également rapporté un taux de rechute plus élevé sur une série de métastases hépatiques résécables ($n=37$) en cas d'ADNtc élevé ($p < 0,001$) (Figure 13).

Résistance aux anti-EGFR.

• MIR 31 3p

P. Laurent-Puig et al., # 3516

Pierre Laurent-Puig et son équipe avait montré l'impact pronostique défavorable de taux élevé de MIR 31 3p, un microARN, dans les cancers colorectaux. En s'appuyant sur les blocs en paraffine de l'étude FIRE3, qui comparait en 1^{ère} ligne le Cetuximab au Bevacizumab, les auteurs ont pu analyser la valeur prédictive de MIR 31 3p. Au sein de 370 patients RAS sauvages, les taux de réponse étant plus importants en cas de MIR31 3p bas (24 %) qu'en cas de MIR31 haut (9 %). Par ailleurs la survie globale était meilleure en cas de MIR31 3p bas.

• HER2

Raghav et al., # 3517

Une amplification du gène HER2 s'observe dans 12 % des CCR. Cette altération génétique est mutuellement exclusive des mutations BRAF.

Raghav et al. ont constaté une survie sans progression plus courte dans les cancers colorectaux métastatiques, mais uniquement chez les patients traités par anti-EGFR.

Au total les biomarqueurs MIR31 3p et HER2 pourraient s'avérer des paramètres prédictifs prometteurs dans les CCR métastatiques susceptibles d'être traités par anti-EGFR.



2017 ASCO ANNUAL MEETING

Making a Difference in Cancer Care WITH YOU



JUNE 2-6, 2017
McCormick Place | Chicago, Illinois
ASCO17

American Society Of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting is organized by American Society Of Clinical Oncology (ASCO) and would be held during Jun 2 - 6, 2017 at McCormick Place - Chicago, Illinois, United States of America. This cme conference has been approved with 39.0 AMA PRA Category 1 Credits. The target audience for this medical event is basically for nurses, pharmacists, physician assistants, and other healthcare professionals involved in clinical cancer care and cancer research, medical, surgical, and radiation oncologists.

The goal of the 2017 ASCO Annual Meeting is to foster communication among oncology-related subspecialties, as well as the exchange of a wide range of ideas related to cancer. ASCO's objectives are to advance the education of physicians and other professionals caring for patients with cancer, to support the development of clinical cancer researchers, and to facilitate the delivery of high-quality health care to patients with cancer. The 2017 ASCO Annual Meeting is designed to serve the respective interests of the Society's multidisciplinary membership, with education focused on medical, surgical, and radiation oncology.

Abstract Submission Deadline : Feb 07, 2017



AGENDA FFCD

JOURNÉES FRANÇAISES DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE 2017

26 - 27 janvier 2017
ÉCOLE DU VAL-DE-GRÂCE
Amphithéâtre ROUVILLOIS
1, place Alphonse Laveran
75230 PARIS

Le programme et le bulletin d'inscription des JFCD 2017 sont disponibles sur le site internet de la FFCD : <http://www.ffcd.fr>



JFHOD 2017

23 / 26 mars 2017
PALAIS DES CONGRÈS
PARIS

Les Journées Francophone d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive auront lieu du jeudi 23 au dimanche 26 mars 2017 au Palais des Congrès de Paris. Le pré-programme est disponible sur le site internet : <http://www.jfhod.com/>.

Les pré-inscriptions sont ouvertes sur le site internet.



ESMO 2017 Congress

Madrid, Spain - 08 Sep - 12 Sep 2017

The ESMO 2017 Congress, in partnership with EACR, will bring oncology professionals together to facilitate interaction and bridge knowledge sharing between the laboratory and clinic.

The ESMO 2017 Preliminary Programme is online and abstract submission is now open :

<http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress>.

Online registration will be available in February 2017.





Rédacteurs en chef : R. GUIMBAUD.

Comité de rédaction : P. ARTRU, F. BIBEAU, R. GUIMBAUD, A. LIÈVRE, G. LLEDO et J. TAÏEB.

Coordination : C. GIRAULT - Réalisation graphique : Atelier Isatis - Date de parution : Décembre 2016 - ISSN : En cours