

**N° 30**  
**Février 2019**

**LA LETTRE**



**ASCO 2018**

**2 - 6 juin 2018**

**CHICAGO**



**ESMO 2018**

**19 - 23 octobre 2018**

**MUNICH**



**2018 ASCO<sup>®</sup>**  
**ANNUAL MEETING**

**June 1-5, 2018**  
McCormick Place | Chicago, IL | #ASCO18

**MUNICH 2018** **ESMO** congress

**MUNICH GERMANY**  
**19-23 OCTOBER 2018**

**#ESMO18**





# Lettre FFCD post ASCO-ESMO 2018





## SOMMAIRE

*Rosine Guimbaud et Gérard Lledo ont assuré la coordination de cette lettre FFCD POST ASCO - ESMO.*

<b>CANCER DE L'ŒSOPHAGE</b>	<b>p 5</b>
Radio-chimiothérapie exclusive des épidermoïdes de l'œsophage : 50 grays semblent suffisants	p 5
Les bénéfices clairs d'une alimentation entérale pendant la radio-chimiothérapie	p 5
Adénocarcinome de l'œsophage : un traitement modulé en fonction de la réponse précoce au petscan à une chimiothérapie initiale	p 6
<b>CANCER GASTRIQUE</b>	<b>p 6</b>
TAGS : étude de phase 3 positive évaluant le trifluridine - tipiracile au-delà de la deuxième ligne	p 6
Cancers gastriques avancés HER 2+ : le trastuzumab ne fait pas ses preuves en deuxième ligne	p 7
Étude RAINFALL : Le ramucirumab ne franchit pas le seuil de la première ligne	p 8
Echec du pembrolizumab en 2 <sup>ème</sup> ligne, résultats de l'étude de phase 3 KEYNOTE-061	p 8
ATTRACTION-2 : résultats à 2 ans confirmant l'efficacité du nivolumab en 3 <sup>ème</sup> ligne ou plus	p 9
Les inhibiteurs des voies de signalisation des cellules souches cancéreuses : un espoir déçu dans les cancers gastriques avancés (essai BRIGHTER)	p 9
Chimiothérapie des cancers oesogastriques avancés : une tolérance moins bonne chez les femmes	p 10
<b>CANCER DU PANCRÉAS LOCALISÉ</b>	<b>p 10</b>
Traitement adjuvant des cancers du pancréas : l'étude PRODIGE 24 démontre une nette supériorité du FOLFIRINOX sur la Gemcitabine	p 10
Radiochimiothérapie adjuvante dans le cancer du pancréas : un nouvel échec	p 11
1 <sup>ère</sup> étude de phase III de radiochimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du pancréas : essai PREOPANC-1	p 12
<b>CANCER DU PANCRÉAS MÉTASTATIQUE</b>	<b>p 13</b>
Emergence du traitement d'entretien après FOLFIRINOX : résultats de l'étude PRODIGE 35, PANOPTIMOX	p 13
Le traitement séquentiel : résultats de l'étude FIRGEMAX - PRODIGE 37	p 14
<b>CHOLANGIOMYOCARCINOME</b>	<b>p 15</b>
Démembrement moléculaire et traitement ciblé des cholangiocarcinomes	p 15
Immunothérapie : débuts laborieux du pembrolizumab	p 15
GEM S-1, un nouveau standard au Japon	p 16
Cholangiocarcinomes avancés : l'association GEMCIS + S1, une nouvelle option thérapeutique en 1 <sup>ère</sup> ligne	p 17
<b>CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE</b>	<b>p 18</b>
Après l'échec du sorafenib, l'émergence du cabozantinib en L2	p 19
L'immunothérapie après progression sous sorafenib : résultats de l'étude KEY-NOTE-224	p 19
Le Camrelizumab, un nouveau anti-PD1 dans le CHC avancé en deuxième ligne	p 20
Atezolizumab - bevacizumab : une association de première ligne très prometteuse dans le carcinome hépatocellulaire avancé	p 20
Une chimio-embolisation souvent en dehors des clous	p 21
Intérêt du sorafenib associé à la TACE ?	p 22
Étude REACH-2 : ramucirumab, dans le carcinome hépatocellulaire, le retour par la grande porte !	p 23
<b>BIOMARQUEURS ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DU CANCER COLORECTAL</b>	<b>p 24</b>
ADN tumoral circulant et chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon de stade III : quelles implications pratiques ?	p 24
ADN tumoral circulant : un outil sans doute incontournable pour la surveillance des cancers colorectaux opérés	p 25
L'infiltrat lymphocytaire CD8 confirmé comme un élément pronostique important dans le cancer colique non métastatique	p 25
Classification CMS : une hétérogénéité intra-tumorale qui vient tout compliquer	p 26
NRAS : une mutation de mauvais pronostic	p 27



<b>CARCINOSE PERITONÉALE D'ORIGINE COLORECTALE</b>	<b>p 27</b>
Carcinose péritonéale d'origine colorectale : la CHIP n'apporte rien à la cytoréduction chirurgicale, résultats de l'étude PRODIGE 7	p 27
Cancers colorectaux à risque élevé de carcinose péritonéale : forte déception après les résultats de l'étude PROPHYLOCHIP !	p 28
<b>CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE</b>	<b>p 29</b>
Quadrithérapie de première ligne par FOLFOXIRI - bevacizumab : étude TRIBE 2	p 29
CCRM RAS WT, trithérapie - panitumumab en première ligne, des taux de réponse impressionnants : résultats actualisés de l'étude VOLFI	p 30
METHEP2 : efficacité confirmée de la trichimiothérapie + thérapie ciblée	p 31
CCRM RAS WT : faut-il réutiliser les anti-EGFR après échec et période de latence ? Résultats de l'étude CRICKET	p 31
CCRM du sujet âgé : la bichimiothérapie S-1 + oxaliplatine fait mieux que le S-1 seul mais ne convainc pas	p 32
CCRM MSI+ : l'immunothérapie dès la première ligne, une option de choix	p 32
CCRM+ : les débuts ratés de l'immunothérapie par atezolizumab en entretien	p 34
Comparaison d'efficacité des anti-EGFR selon exposition préalable au bevacizumab : analyse poolée des études ASPECCT et WJOG6510G	p 35
Cancer colorectal métastatique : est-il possible d'associer anti-angiogéniques et anti-EGFR ?	p 36
CCRM et traitement intra-artériel hépatique : association FOLFOX - DEBIRI en première ligne	p 36
<b>CANCER DU RECTUM</b>	<b>p 37</b>
Traitement néoadjuvant : résultats définitifs de l'étude PETACC6 : pas de place pour l'oxaliplatine	p 37
Traitement néoadjuvant : pourrait-on se passer de radiothérapie ? Résultats définitifs de l'étude FOWARC	p 38
Traitement néoadjuvant des cancers du rectum à haut risque : quel est l'intérêt des anti-angiogéniques (essai GEMCAD) ?	p 38
Traitement adjuvant post-opératoire des cancers du rectum : résultats définitifs de l'étude ADOR	p 38
<b>CANCER DE L'ANUS</b>	<b>p 39</b>
L'association paclitaxel - carboplatine : une nouvelle option de 1 <sup>ère</sup> ligne des cancers avancés du canal anal. Résultats du premier essai randomisé interAACT.	p 39
<b>TUMEURS NEUROENDOCRINES</b>	<b>p 40</b>
TNE du pancréas : efficacité de l'association temozolomide - capecitabine	p 40
Débuts prudents de l'immunothérapie	p 41
Lenvatinib dans les TNE bien différenciées grade G1/G2 : essai de phase 2 TALENT	p 42
<b>GIST</b>	<b>p 43</b>
Les IPP diminuent d'efficacité du sunitinib	p 43
<b>PHARMACOGENETIQUE</b>	<b>p 43</b>
Déficit en DPD	p 43
<b>LISTE DES ESSAIS CLINIQUES PROMUS OU COORDONNÉS PAR LA FFCD</b>	<b>p 44</b>
<b>LISTE DES COHORTES PROMUES OU COORDONNÉES PAR LA FFCD</b>	<b>p 51</b>
<b>JOURNÉES FRANÇAISES DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE 2019</b>	<b>p 52</b>
<b>AGENDA FFCD</b>	<b>p 60</b>



## CANCER DE L'ŒSOPHAGE

**Radio-chimiothérapie exclusive des épidermoïdes de l'œsophage : 50 grays semblent suffisants**

**Y. Xu et al., abstract 4013, ASCO 2018**

**La dose standard de radiothérapie dans le schéma de radio-chimiothérapie concomitante (RCT) exclusive des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage est de 50 Gy. Une étude chinoise de phase III a évalué l'efficacité d'une majoration de la radiothérapie à 60 Gy.**

305 patients ont été randomisés entre un bras RCT 50 Gy et un bras RCT 60 Gy. La radiothérapie était administrée en IMRT par fraction de 2 Gy (5 fractions/semaine) avec une chimiothérapie concomitante par Docetaxel (25 mg/m<sup>2</sup>) et Cisplatine (25 mg/m<sup>2</sup>) hebdomadaires pendant 5 semaines, suivie de 2 cures de chimiothérapie de consolidation par Docetaxel (70 mg/m<sup>2</sup> à J1) / Cisplatine (25 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J3) séparées de 3 semaines. L'objectif principal était la survie sans progression loco-régionale.

La radiothérapie a pu être menée dans sa totalité significative-

ment moins souvent dans le bras 60 Gy (87,5 %) que dans le bras 50 Gy (95,4 %) ; en revanche il n'y avait pas de différence significative d'observance de la chimiothérapie concomitante ni de la chimio-consolidation.

Aucune différence d'efficacité n'était observée entre les 2 bras, ni en termes de survie sans progression locale à 1 et 2 ans (objectif principal) ni en termes de survie sans progression et survie globale. Enfin, la toxicité n'était pas majorée dans le bras 60 Gy.

**Au total, après cette première étude randomisée posant la question de la majoration de la dose de radiothérapie, 50 Gy reste le standard.**

**L'étude de phase III CONCORDE-PRODIGE 26, menée en France, évalue actuellement la dose de 66 Gy (en association avec du FOLFOX) en comparaison à un bras standard 50 Gy.**

**Les bénéfices clairs d'une alimentation entérale pendant la radio-chimiothérapie**

**T. Li et al., abstract 620PD, ESMO 2018**

**Si la dénutrition est fréquemment observée chez les patients traités par radiochimiothérapie (RCT) pour un cancer épidermoïde de l'œsophage (CEO), il n'existe pas de recommandations précises sur les modalités des interventions nutritionnelles dans cette situation.**

Dans ce contexte, cette étude randomisée asiatique avait pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une nutrition entérale (NE) versus une prise en charge standard non codifiée chez les patients traités par RCT pour un CEO. L'objectif principal était de comparer la perte de poids pendant la RCT et les objectifs secondaires concernaient les toxicités, la réalisation complète de la séquence de traitement et le taux de réponse. L'étude était basée sur une randomisation 2:1 avec 148 patients dans le groupe NE et 74 dans le groupe contrôle. La RCT reposait sur différents proto-

coles d'irradiation (de 50 à 66 Gy) et sur une chimiothérapie par taxotère - cisplatine.

La cinétique des paramètres nutritionnels était significativement différente pendant la RCT avec une diminution moins prononcée du poids ( $p < 0,001$ ) et du taux d'albuminémie ( $p = 0,002$ ) dans le groupe NE par rapport au groupe contrôle.

Concernant la toxicité, le taux de leucopénie grade 3-4 et le taux d'infection étaient plus faibles dans le groupe NE (respectivement 32,4 versus 47,9 %,  $p = 0,027$  et 16,6 versus 30,1 %,  $p = 0,023$ ) avec de plus une séquence de traitement complète plus fréquente en cas de NE (93,1 versus 79,1 %,  $p = 0,006$ ). Bien que sans différence observée sur le taux de réponse et la survie à 1 an, la survie à 2 ans était significativement augmentée dans le groupe NE (71,7 versus 57,5 %,  $p = 0,047$ ).



Il s'agit de la première étude interventionnelle prospective chez les patients traités par RCT pour un CEO. En tenant compte des limites (manque de détails sur les caractéristiques initiales, sur les modalités de l'intervention dans les 2 groupes, etc...), les

résultats montrent une tendance clairement positive pour une intervention nutritionnelle active et précoce afin d'améliorer les paramètres nutritionnels, la tolérance, l'observance et les résultats de la RCT.

## Adénocarcinome de l'œsophage : un traitement modulé en fonction de la réponse précoce au petscan à une chimiothérapie initiale

Barbour A. et al., abstract A618PD, ESMO 2018

Le concept de l'évaluation précoce de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer oesogastrique a été développé par l'essai MUNICON II (Lordick et al., Lancet Oncol, 2007) mais n'a jamais été validé en pratique courante.

Une nouvelle étude australo-néozélandaise a inclus 122 patients atteints d'adénocarcinome résécable de l'œsophage ou du cardia, tous évalués initialement par petscan puis traités par une cure de 5FU/cisplatine et réévalués par un nouveau petscan. Les répondeurs (37 %) recevaient une cure supplémentaire de chimiothérapie avant d'être opérés, les non-répondeurs étant randomisés entre deux cures de chimiothérapie agressive (DCF) puis opération versus une association DCF-radiothérapie puis

chirurgie. Si ce dernier protocole était plus toxique (71 % de toxicité grade 3-4) il était associé à un taux de survie sans progression à 3 ans de 46 %, identique à celle des patients bons répondeurs (y compris en termes de taux de rechute locorégional, 11 %).

Dans cette étude aux effectifs limités mais multicentrique, une réévaluation précoce permet ainsi d'optimiser les choix stratégiques pour obtenir des survies équivalentes au prix de traitements plus toxiques chez les mauvais répondeurs au traitement initial. Une confirmation par une vaste étude de phase III reste à obtenir, un des problèmes étant la standardisation de la mesure de réponse métabolique au petscan.

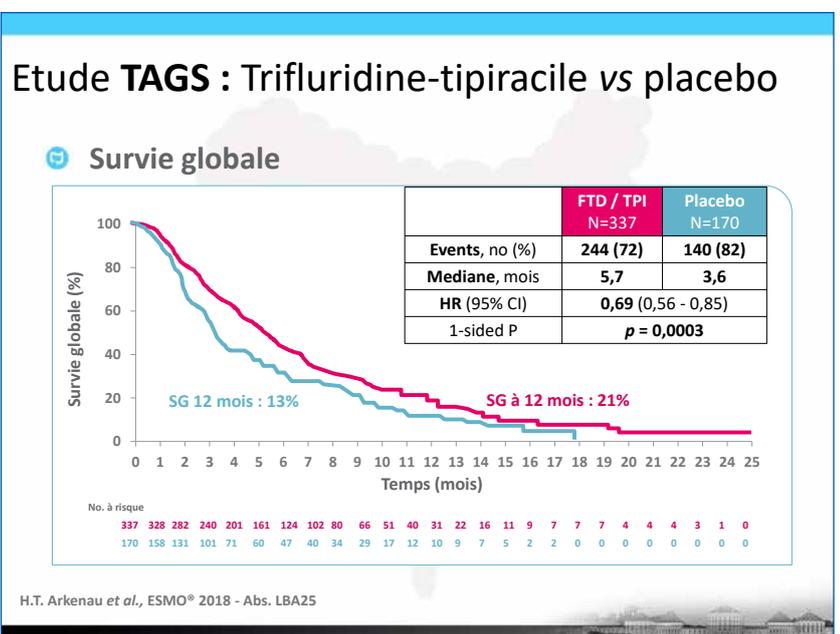
## CANCER GASTRIQUE

### TAGS : étude de phase 3 positive évaluant le trifluridine - tipiracile au-delà de la deuxième ligne

Xu Y. et al., abstract 4013, ASCO 2018

TAGS est une étude de phase III internationale comparant en troisième ligne ou plus du traitement du cancer gastrique métastatique une chimiothérapie par trifluridine-tipiracile (TTP, Lonsurf®) à un placebo.

L'objectif principal de l'essai était la survie globale et la randomisation se faisait 2/1 en faveur du TTP avec une posologie classique (35 mg/m<sup>2</sup> J1-J5 deux semaines sur 4). Les patients inclus étaient PS OMS 0-1, tous pré-traités par cisplatine, 5FU, agents anti-HER2 si HER2+. La grande majorité était pré-traitée par taxanes, et plus d'un sur 2 par ironitécane. Plus de 60 % des patients





étaient en 4<sup>ème</sup> ligne ou plus, et 44 % gastrectomisés.

L'étude est positive sur tous ses critères de jugements. Tout d'abord en survie globale (objectif principal) avec des médianes de 5,7 versus 3,6 mois en faveur du TTP (HR 0,69,  $p=0,0006$ ) mais également en survie sans progression : 2 versus 1,8 mois (HR 0,57 ;  $p<0,0001$ ).

Les bénéfices de survie étaient constatés dans tous les sous-groupes y compris les gastrectomisés.

Les taux de réponse et de contrôle de la maladie étaient respectivement de 4 % vs 2 % et 44 % vs 14 % ( $p<0,0001$ ). De même le temps de dégradation de l'indice de performance ( $\geq 2$ ) était allongé de 2 mois dans le bras TTP (4,3 vs 2,3 mois, HR 0,69 ;  $p=0,0005$ ).

Le profil de toxicité était classique avec 25 % de neutropénie grade  $\geq 3$  nécessitant une réduction de dose dans le bras TTP.

**Au final ces résultats démontrent que le Lonsurf® représente une arme thérapeutique nouvelle dans le traitement du cancer gastrique métastatique prétraité, une extension de son AMM devant logiquement concrétiser ces données. L'ampleur des résultats obtenus semble comparable à ceux de l'immunothérapie dans cette même indication.**

## Cancers gastriques avancés HER 2+ : le trastuzumab ne fait pas ses preuves en deuxième ligne

**Makiyama A. et al., abstract 4011, ASCO 2018**

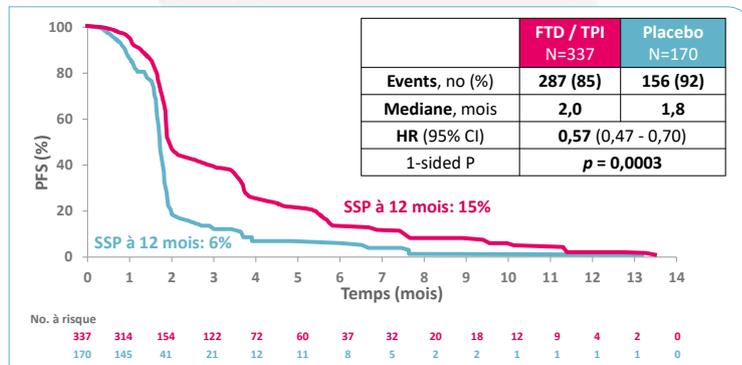
Le traitement standard de 1<sup>ère</sup> ligne des cancers gastriques avancés HER2+ est l'association 5FU-Cisplatine+Trastuzumab (Ac anti-HER2) depuis les résultats de l'essai ToGA (1). Dans les cancers du sein métastatiques HER2+, le bénéfice du maintien du Trastuzumab au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne est démontré (2,3). Dans les cancers gastriques HER2+ l'intérêt de ce concept est suggéré par une étude rétrospective française de l'AGEO (4).

Cette étude japonaise de phase II est la première étude randomisée explorant cette question. Au total 91 patients ayant progressé sous une 1<sup>ère</sup> ligne à base de Fluoropyrimidine-Cisplatine-Trastuzumab ont été randomisés entre Paclitaxel +/-Trastuzumab, avec pour objectif la survie sans progression.

L'étude est négative (médiane de SSP : 3,7 vs 3,2 mois,  $p = 0,33$ ). De même aucune différence n'apparaissait en termes de survie globale (10,2 vs 9,9 mois), de taux de réponse objective (33,3 vs 31,6 %) et de contrôle de la maladie (61,5 vs 71,1 %).

## Etude TAGS : Trifluridine-tipiracile vs placebo

### Survie sans progression



H.T. Arkenau et al., ESMO® 2018 - Abs. LBA25

A noter que, pour 16 patients, l'étude de l'expression de HER2 a pu être réalisée sur des biopsies faites avant l'initiation de cette 2<sup>ème</sup> ligne. La surexpression HER2 n'était maintenue que chez 5 (31 %) d'entre eux (tous les patients étant HER2+ au diagnostic avant la 1<sup>ère</sup> ligne avec Trastuzumab).

**L'intérêt du maintien d'une inhibition de HER2 au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne pour les cancers gastriques HER2+ ne s'éteint cependant pas avec cette étude de phase II à faible effectif ; des essais de phase III devront être menés pour répondre clairement à cette question. Une réévaluation du statut HER2 au moment du changement de ligne thérapeutique pourrait permettre de mieux sélectionner les patients.**

(1) Bang et al, Lancet, 2010

(2) Von Minckwitz, JCO, 2009

(3) Blackwell KL., JCO, 2012

(4) Palle, Oncol target, 2017



## Étude RAINFALL : Le ramucirumab ne franchit pas le seuil de la première ligne

Chau I. et al., abstract 616PD, ESMO 2018

Le RAINFALL est l'étude de phase III (n = 645) ayant testé en première ligne du cancer gastrique avancé, l'apport du ramucirumab (Ac anti-VEGFR2) en double aveugle, en association avec une chimiothérapie de type 5FU (ou capé-platine. Les résultats communiqués à l'ASCO GI en janvier 2018 étaient mitigés car l'objectif principal (survie sans progression) était atteint (5,7 vs 5,4 mois en médiane, HR : 0,75 [IC95 : 0,61 - 0,94]) mais il n'y avait pas d'impact sur la survie globale.

Les résultats en termes de qualité de vie (évalué par le questionnaire EORTC QLQ-C30 (v3)) ont été communiqués à l'ESMO 2018 : les scores à la « baseline » étaient similaires entre les 2 bras, de même qu'en cours de traitement. L'adjonction de ramucirumab n'a donc pas impacté la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie seule. Quel que soit le bras, le traitement de 1ère ligne avait amélioré ou stabilisé les symptômes liés à la maladie.

Ces résultats ne viennent donc pas sauver l'étude RAINFALL ; le ramucirumab reste cantonné à la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement du cancer gastrique avancé.

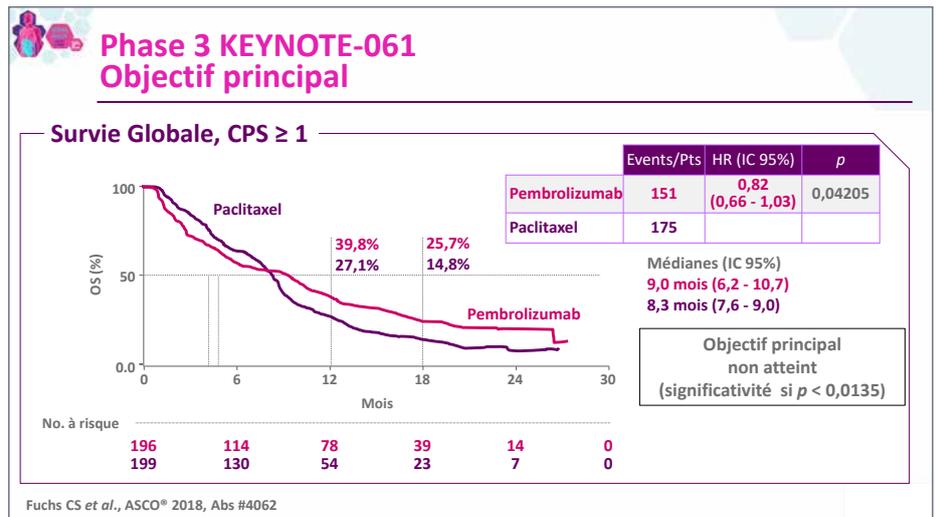
## Echec du pembrolizumab en 2<sup>ème</sup> ligne, résultats de l'étude de phase 3 KEYNOTE-061

Fuchs CS. et al., abstract 4062, ASCO® 2018

Alors que l'essai ATTRACTION-2 utilisant le nivolumab en monothérapie versus placebo, a démontré une efficacité en 3<sup>ème</sup> ligne et plus chez les asiatiques (1), l'étude internationale de phase III KEYNOTE-061 a évalué le pembrolizumab (200 mg/3 semaines) versus paclitaxel en 2<sup>ème</sup> ligne des cancers gastriques et du cardia avancés.

592 malades ont été randomisés, parmi eux les 489 premiers ont été recrutés indépendamment du statut tumoral PDL1 et les 103 suivants devaient avoir une expression PDL1 ≥ 1%. L'objectif principal était la survie globale et la survie sans progression chez les patients avec expression tumorale PDL1 ≥ 1% (n = 395).

- L'étude est négative avec une absence de différence de survie globale dans la population cible (9,1 vs 8,3 mois). L'analyse du sous-groupe des patients avec une expression PDL1 ≥ 10% montrait une tendance non significative en faveur du Pembrolizumab.
- Il n'y avait pas non plus de différence de sur-



vie sans progression et de taux de réponse (15,8 vs 13,6 %) dans la population cible PDL1 ≥ 1%. Néanmoins, chez les répondeurs, la durée de réponse était meilleure dans le bras pembrolizumab (18 vs 5,2 mois).

- Seuls les 27 malades dont la tumeur était MSI+ tiraient un bénéfice du pembrolizumab en termes de survie (médiane non atteinte vs 8,1 mois) et de réponse (46,7 vs 16,7 %).

**Au total, cette étude négative, ne démontre pas de bénéfice du pembrolizumab en monothérapie par rapport à une mono-chimiothérapie de référence en 2<sup>ème</sup> ligne dans une population peu sélectionnée (PDL1 ≥ 1%). La recherche de biomarqueurs prédictifs reste indispensable.**

(1) Yoon-Koo Kang et al., Lancet 2017; 390 : 2461-71



## ATTRACTION-2 : résultats à 2 ans confirmant l'efficacité du nivolumab en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus

Satoh et al., abstract 617PD, ESMO 2018

L'essai asiatique de phase III ATTRACTION-2 a évalué le nivolumab, Ac anti-PD1, versus placebo (ratio 2 :1) en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus chez les patients asiatiques (n = 493) atteints d'un cancer gastrique avancé. Les résultats positifs, avec un suivi médian de moins de 9 mois, ont été publiés dans le Lancet en 2017 (1).

A l'ESMO 2018, ce sont les résultats à 2 ans du dernier patient inclus qui ont été communiqués et qui confirment la supériorité du nivolumab.

En effet :

- La médiane de survie globale est à 5,3 mois vs 4,1 mois (HR : 0,62; [IC95 % : 0.51 - 0.76])
- Le taux de survie à 1 an est de 27,3 % vs 11,6 % et à 2 ans de 10,6 % vs 3,2 %.

**Cependant ces résultats confirmant l'activité du nivolumab dans les cancers gastriques avancés et déjà pré-traités, ne permettent d'observer qu'un très faible nombre de longs survivants.**

(1) Yoon-Koo Kang et al., Lancet 2017; 390 : 2461 - 71

## Les inhibiteurs des voies de signalisation des cellules souches cancéreuses : un espoir déçu dans les cancers gastriques avancés (essai BRIGHTER)

Shah et al., abstract 4010, ASCO 2018

Les cellules souches cancéreuses (CSC) jouent un rôle majeur dans la diffusion métastatique et la résistance thérapeutique. Le napabucasin est un inhibiteur de la voie STAT3 et  $\beta$ -caténine, toutes deux impliquées dans le renouvellement cellulaire des CSC. Son efficacité thérapeutique a été testée dans une étude de phase 3, associée au paclitaxel (vs paclitaxel + placebo) en 2<sup>ème</sup> ligne des cancers gastriques métastatiques.

Après randomisation de 714 patients, l'essai s'avère négatif en survie globale (6,9 mois vs 7,3 mois, NS). De même, aucune différence n'apparaissait en termes de survie sans progression, de taux de contrôle de la maladie et de réponse objective.

Le profil de tolérance est marqué par des effets secondaires digestifs (diarrhée, nausée et vomissement).

Le concept de ciblage des CSC reste intéressant mais non validé par cette étude réalisée dans une population non sélectionnée par un biomarqueur. Une analyse de l'expression de STAT3 est prévue dans cette étude et 2 autres études de phase 3 sont en cours dans d'autres tumeurs digestives (colorectal et pancréas).





## Chimiothérapie des cancers oesogastriques avancés : une tolérance moins bonne chez les femmes

Davidson M. et al., abstract 619PD\_PR, ESMO 2018

L'influence pronostique du sexe sur la réponse et la tolérance à la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne des cancers de l'estomac ou du cardia avancés a été évaluée sur une cohorte de 1654 patients (1328 hommes et 326 femmes) traités dans 4 essais randomisés britanniques par des schémas de chimiothérapie similaires ECF, ECX, EOF or EOX.

La localisation tumorale était plus souvent gastrique chez les femmes.

En termes de tolérance, le taux global de toxicités de grade  $\geq 3$  n'était pas différent entre hommes et femmes (67,2 vs 62,8 %) mais les femmes avaient de façon significative plus souvent des nausées et vomissements, des diarrhées, une mucite et une alopecie.

En termes d'efficacité, il n'y avait pas de différence de survie (globale ou sans progression) en fonction du sexe.

Alors que plusieurs études laissent penser que l'efficacité de l'immunothérapie est supérieure chez l'homme que chez la femme, celle de la chimiothérapie semble donc équivalente selon le sexe.

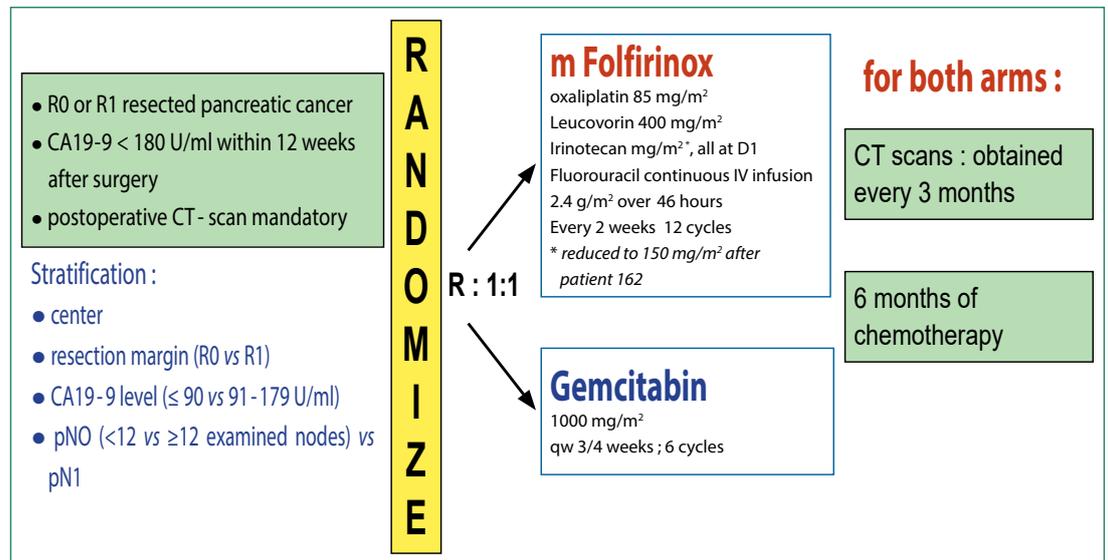
## CANCER DU PANCRÉAS LOCALISÉ

### Traitement adjuvant des cancers du pancréas : l'étude PRODIGE 24 démontre une nette supériorité du FOLFIRINOX sur la Gemcitabine

Conroy T. et al., ASCO 2018

La chirurgie « curative » du cancer du pancréas n'est en réalité que rarement curative (4% de survie à 10 ans).

Les traitements adjuvants ont progressivement amélioré les résultats qui restent cependant médiocres avec la gemcitabine (CONKO-001 : DFS 13,4 vs 6,7 mois et SG : 22,8 vs 20,2 mois) ou avec l'association gemcitabine + capecitabine (ESPAC-4: 28 vs 25,5 mois sans différence de DFS). Après le succès du FOLFIRINOX en situation métastatique, l'étude de phase III



franco-canadienne PRODIGE 24, coordonnée par T. Conroy, l'a testé en adjuvant en comparaison à la gemcitabine.

493 patients (de moins de 80 ans) ayant bénéficié d'une résection R0 ou R1 d'un adénocarcinome du pancréas dans les 3 à 12 semaines précédentes (et avec un taux de CA19-9 < 180 U/mL) ont été randomisés entre FOLFIRINOX (12 cycles, schéma modifié : irino 150 mg/m<sup>2</sup> et pas de bolus de 5FU) et gemcitabine (6 cycles). L'objectif principal était la survie sans récurrence.

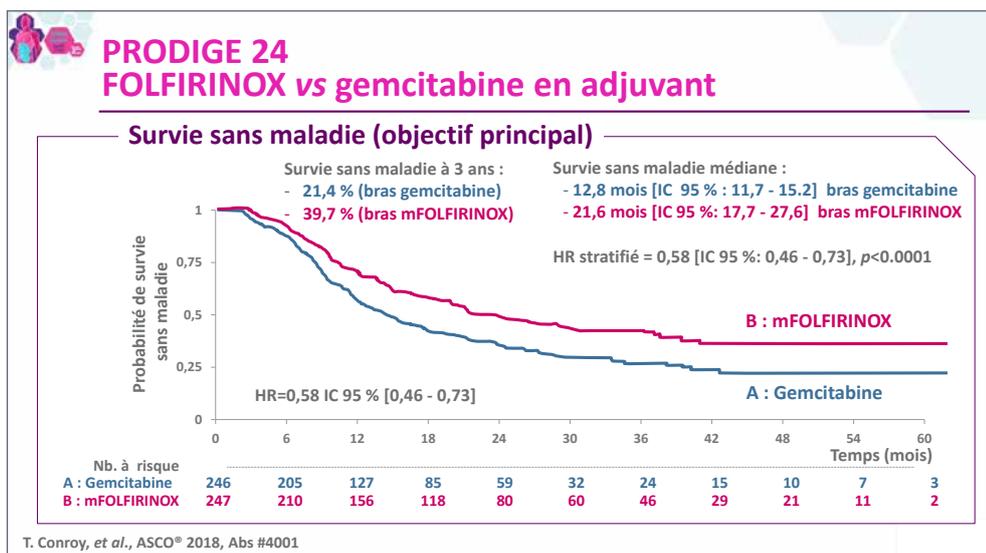
Après un suivi médian de 33,6 mois, l'étude est clairement positive avec un bénéfice net en survie sans récurrence : taux à 39,7 % vs 21,4 % à 3 ans et médiane à 21,6 mois vs 12,8 mois (HR=0,58,  $p < 0,0001$ ).



La supériorité du FOLFIRINOX apparaît également en termes de survie globale : 54,4 vs 35 mois et de survie sans métastase : 30,4 vs 17 mois (objectifs secondaires de l'étude).

En termes de tolérance, le FOLFIRINOX entraînait plus de toxicité de grade 3 et 4 en particulier digestive (diarrhée 18,6 % vs 3,7 %) et neurologique (neuropathie : 9,3 % vs 0).

Les résultats indiscutables de cette étude (et nettement supérieurs à tous les essais antérieurs) imposent le FOLFIRINOX modifié comme le traitement adjuvant standard des adénocarcinomes pancréatiques chez les patients aptes à le recevoir. Reste maintenant à évaluer l'intérêt du FOLFIRINOX en pré-op et post-op (étude PANACHE / PRODIGE 48 en cours) pour améliorer encore l'approche curative.



## Radio-chimiothérapie adjuvante dans le cancer du pancréas : un nouvel échec

Pruitt S. et al., abstract 626 PD, ESMO 2018

L'objectif de cet essai était d'évaluer l'intérêt, en adjuvant, d'une séquence basée sur une chimiothérapie (CT) puis radiochimiothérapie (RCT) adjuvante.

Il s'agissait d'une étude de phase III randomisée comparant deux schémas post-opératoires :

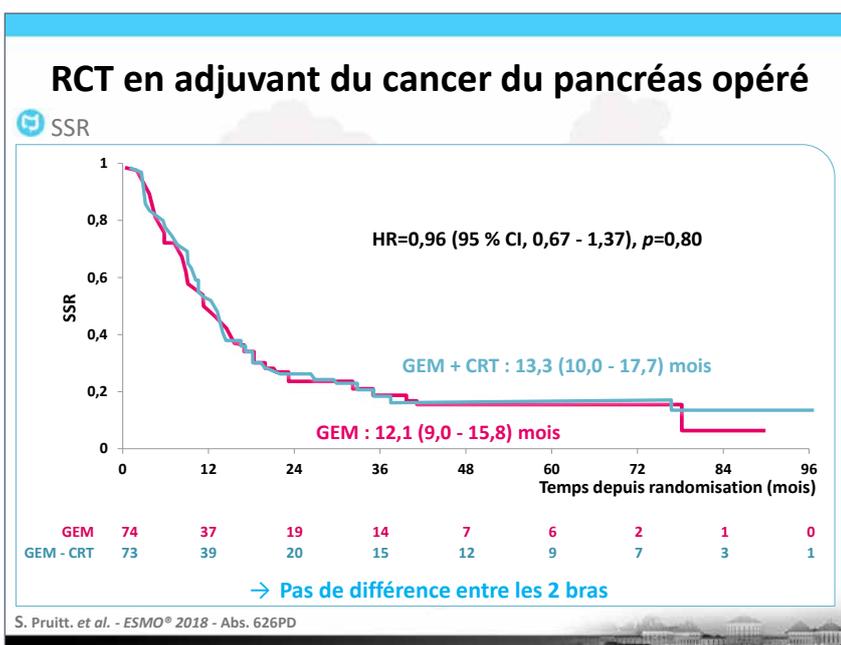
- le schéma standard de l'époque par gemcitabine (Gem) 6 cycles
- versus une séquence de CT par Gem suivie d'une RCT associant Gem + radiothérapie.

Les patients étaient éligibles après chirurgie R0/R1 d'un d'ADK du pancréas, M0 sur le TDM postopératoire et avec un taux de CA19,9 < 2,5 N.

L'objectif principal était une amélioration de 15 % de la survie sans récurrence (SSR) à 2 ans (de 25 à 40 %) et les critères de stratification étaient le caractère R0/R1, la taille tumorale et le statut N.

L'étude a été close prématurément pour défaut d'inclusion avec un total de 147 patients randomisés entre 2009 et 2015, soit 74 dans le bras Gem et 73 dans le bras Gem - RCT.

Sur la base d'un suivi d'au moins 2 ans, la SSR et la SG étaient similaires, respectivement 12,1 versus 13,3 mois (HR 0,96,  $p=0,80$ ) et 23,5 versus 21,5 mois (HR





1,07,  $p=0,73$ ). Le taux de récurrence locale ne différait pas (15,1 versus 17,6 %,  $p=0,68$ ) avec un taux de toxicité grade 3 - 4 également similaire (66 % vs 73 %,  $p=0,34$ ).

L'étude est négative sans bénéfice de la séquence CT-RCT en situation adjuvante de l'adénocarcinome du pancréas opéré.

Le FOLFIRINOX demeurant le standard dans cette situation.

## 1<sup>ère</sup> étude de phase III de radiochimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du pancréas : essai PREOPANC-1

Van Tienhoven G. et al., abstract 4002, ASCO 2018

La chimiothérapie post-opératoire est le traitement adjuvant standard des cancers localisés du pancréas. Néanmoins l'approche néo-adjuvante est très intéressante et dans ce cadre la radio-chimiothérapie concomitante pourrait avoir sa place. L'étude néerlandaise PREOPANC-1 est la première étude de phase III évaluant l'intérêt de la radio-chimiothérapie (RCT) pré-opératoire dans cette indication.

246 patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localisé ont été randomisés entre un bras avec une RCT pré-opératoire à base de Gemcitabine puis une chimiothérapie post-opératoire limitée à 4 cycles de Gemcitabine et un bras standard avec chimiothérapie post-opératoire (6 cycles).

La survie globale, objectif principal de l'étude, est en faveur du bras RCT mais la différence n'est pas significative (17,1 vs 13,7 mois, HR 0.74,  $p = 0,074$ ) ; néanmoins ces résultats sont préliminaires puisque seuls 149 évènements étaient obtenus sur les 176 attendus.

Par ailleurs, la survie sans récurrence était significativement supérieure dans le bras RCT.

Finalement seuls 60 % des patients du bras radio-chimiothérapie ont pu avoir

une résection chirurgicale vs 72 % dans le bras contrôle (mais il faut souligner que près de la moitié des patients inclus étaient considérés comme « borderline résecable » : contact artériel  $\leq 90^\circ$  et/ou contact veineux mésentérique sup. ou portal entre  $90^\circ$  et  $270^\circ$ ). Chez les patients opérés, il y avait un taux plus important de résection R0 et une meilleure survie globale dans le groupe radio-chimio : respectivement : 63 vs 31 % ( $p < 0,01$ ) et 42,2 vs 16,8 mois, ( $p < 0,001$ ).

Au total, le bénéfice de la RCT pré-opératoire est suggéré par cette étude dont les résultats restent préliminaires et les données succinctes, mais elle ne peut pas être considérée comme un standard actuellement. En France l'essai PANACHE-PRODIGE 48 évalue actuellement l'approche néo-adjuvante par chimiothérapie (FOLFIRINOX pré-op vs FOLFOX pré-op vs chir d'emblée).

**PREOPANC-1**  
**Pancréas adjuvant**

- Adjuvant Pancréas : Chimio post-opératoire = standard ; place de la RCT pré-opératoire jamais démontrée
- Phase III

ADK du pancréas résecables n = 246

R

Gem\* RCT Gem\* CHIR Gemcitabine 4 cycles

CHIR Gemcitabine 6 cycles

– RCT : Gem 1000 mg/m<sup>2</sup> à J<sub>1</sub>, J<sub>8</sub>, J<sub>15</sub> + 36 Gy en 15 fractions de 2,4 Gy  
– Gem\* : 1000 mg/m<sup>2</sup> à J<sub>1</sub>, J<sub>8</sub>  
– Chimiothérapie adjuvante : Gem 1000 mg/m<sup>2</sup> à J<sub>1</sub>, J<sub>8</sub>, J<sub>15</sub> tous les 28 jours

**Objectif principal : survie globale**

G. Van Tienhoven, et al., ASCO® 2018, Abs #4002



## CANCER DU PANCRÉAS MÉTASTATIQUE

### Emergence du traitement d'entretien après FOLFIRINOX : résultats de l'étude PRODIGE 35, PANOPTIMOX

Dahan L. et al. abstract 4000, ASCO 2018

Le FOLFIRINOX pendant 6 mois est le traitement standard de 1<sup>ère</sup> ligne des adénocarcinomes pancréatiques chez les patients aptes à recevoir une trichimiothérapie (1). Dans cette situation se pose la question d'une maintenance par 5FU seul, selon une stratégie « OPTIMOX1-like » comme dans le cancer du côlon.

Par ailleurs, le schéma séquentiel FIRGEM alternant gemcitabine et FOLFIRI3 semble également apporter des résultats intéressants en 1<sup>ère</sup> ligne au cours d'une étude de phase II (comparé à la gemcitabine seule) avec une médiane de survie de 11 mois (similaire à celle observée dans l'étude princeps du FOLFIRINOX) (2).

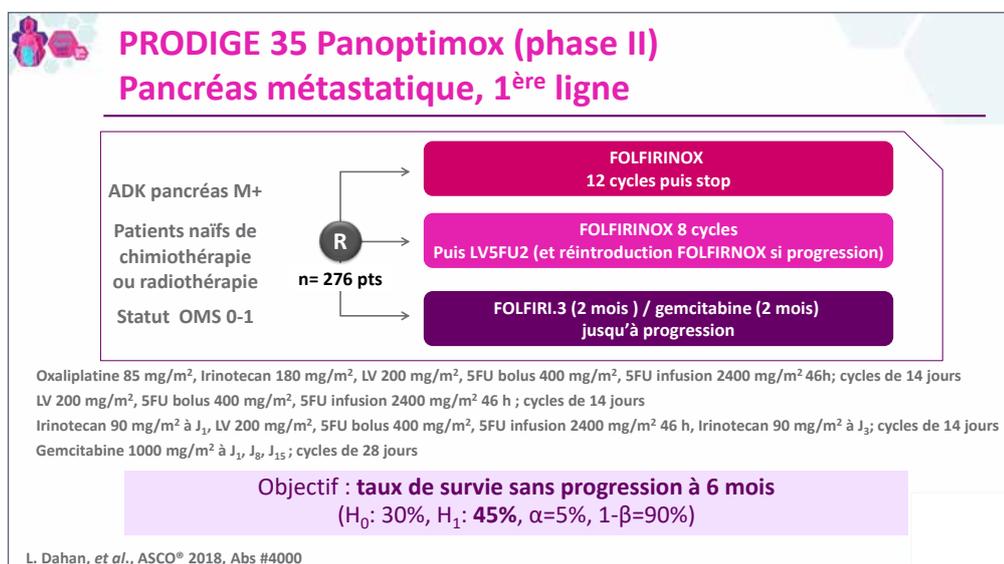
305 patients ont été randomisés entre un bras RCT 50 Gy et un bras RCT 60 Gy.

La radiothérapie était administrée en IMRT par fraction de 2 Gy (5 fractions / semaine) avec une chimiothérapie concomitante par docetaxel (25 mg/m<sup>2</sup>) et cisplatine (25 mg/m<sup>2</sup>) hebdomadaires pendant 5 semaines, suivie de 2 cures de chimiothérapie de consolidation par docetaxel (70 mg/m<sup>2</sup> à J1) / cisplatine (25 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J3) séparées de 3 semaines. L'objectif principal était la survie sans progression loco-régionale.

La radiothérapie a pu être menée dans sa totalité significativement moins souvent dans le bras 60 Gy (87,5 %) que dans le bras 50 Gy (95,4 %) ; en revanche il n'y avait pas de différence significative d'observance de la chimiothérapie concomitante ni de la chimioconsolidation.

Aucune différence d'efficacité n'était observée entre les 2 bras, ni en termes de survie sans progression locale à 1 et 2 ans (objectif principal) ni en termes de survie sans progression et survie globale. Enfin, la toxicité n'était pas majorée dans le bras 60 Gy.

**Au total, après cette première étude randomisée posant la question de la majoration de la dose de radiothérapie, 50 Gy reste le standard.**



L'étude de phase III CONCORDE-PRODIGE 26, menée en France, évalue actuellement la dose de 66 Gy (en association avec du FOLFOX) en comparaison à un bras standard 50 Gy.

(1) Conroy T. et al., NEJM, 2011

(2) Trouilloud I. et al., Eur. J. cancer, 2014



## Le traitement séquentiel : résultats de l'étude FIRGEMAX - PRODIGE 37

Taïeb J. et *al.*, abstract 4107, ASCO 2018

Attaquer une tumeur par plusieurs molécules sans résistances croisées connues est un concept séduisant pour une tumeur agressive comme le cancer du pancréas. Mais donner plusieurs molécules conjointement se heurte à un problème de toxicité évident. Une façon de contourner le problème est de donner les molécules de manière alternée. Cette stratégie a déjà montré des résultats prometteurs avec l'alternance de gemcitabine et de FOLFIRI.3 (1).

L'étude de phase II randomisée FIRGEMAX a reproduit le même design en remplaçant la gemcitabine par le nouveau standard gemcitabine + Nab paclitaxel (GN).

Elle comparait GN en continu et le même protocole en alternance avec du FOLFIRI.3 tous les 2 mois dans une stratégie séquentielle d'intensification thérapeutique. L'objectif principal était le taux de survie sans progression à 6 mois ( $H_0=40\%$ ,  $H_1:60\%$ ).

Au total, 127 patients ont été randomisés dans 16 centres français. Les résultats montrent que la séquence thérapeutique GN puis FOLFIRI.3 est faisable avec un peu plus de toxicités digestives et hématologiques mais moins de toxicités cutanées et

neurologiques dans le bras séquentiel.

Les taux de réponse étaient plus importants dans le bras séquentiel (40 vs 25%). Bien que l'objectif principal n'ait pas été atteint le taux de patients vivants et non progressifs à 6 mois était 2 fois plus élevé dans le bras séquentiel (45 vs 23 %). Alors que les 2 premiers mois de traitement étaient les mêmes dans les deux bras, le nombre de décès avant la première évaluation (2 mois) était plus de 2 fois plus élevé dans le bras expérimental que dans le bras contrôle (8 vs 19 %). En intention de traiter la survie sans progression était meilleure (5,7 vs 4,2 mois) dans le bras séquentiel mais pas la survie globale (11,6 vs 11,2 mois).

Chez les patients ayant survécu au-delà de 2 mois (population per-protocole prédéfinie) la médiane de survie globale était de 15,8 mois dans le bras séquentiel expérimental et de 12 mois dans le bras contrôle.

**Cette stratégie semble donc prometteuse avec des survies équivalentes ou supérieures à celle rapportée avec le FOLFIRINOX et sera évaluée prochainement dans l'étude FUNGEMAX en remplaçant le FOLFIRI.3 par du 5-FU + Nal-Iri.**

1- Trouilloud I., Eur. J. Cancer, 2014





## CHOLANGIOMES

### Démembrement moléculaire et traitement ciblé des cholangiocarcinomes

Morizane C. et al., abstract 623PD, ESMO 2018

Javle M. et al., abstract LBA28, ESMO 2018

Chen YY. et al., abstract 624PD, ESMO 2018

Parmi les tumeurs digestives, les cholangiocarcinomes (CCK) sont probablement une de celles pour lesquelles le démembrement moléculaire est le plus riche.

L'expérience japonaise d'un screening moléculaire national centralisé de plus de 6000 tumeurs digestives parmi lesquels 140 CCK a été présentée. Cette analyse pangénomique à partir d'un panel de 143 gènes a montré un taux de succès de 65% (analyse moléculaire contributive) quel que soit le type de prélèvement (chirurgical, biopsie, cytoponction). La charge mutationnelle était faible en comparaison à d'autres tumeurs, mais semblait plus élevée dans les cancers vésiculaires.

Elle confirme les altérations les plus fréquemment observées dans ces tumeurs (mutations de KRAS, TP53) avec des particularités selon la localisation tumorale (mutations IDH1 et PI3KCA dans les CCK intra et extra-hépatiques respectivement) et celles, plus rares mais ayant un potentiel thérapeutique. Parmi ces dernières, on compte notamment les fusions/translocations de FGFR2, retrouvées dans environ 15 % des CCK intra-hépatiques.

Les résultats de 2 essais de phase 2 évaluant deux ITK anti-FGFR différents ont été rapportés :

- Le premier essai américain a évalué l'infigratinib, un anti-FGFR1-3-sélectif, chez 71 patients ayant un CCK-IH comportant une fusion de FGFR2 et pré-traités. Les résultats rapportent des taux de réponse objective et de contrôle tumoral de 25 % et 84 % respectivement et des survies sans progression et globale médianes de 6,8 mois et 12,5 mois respectivement.
- Le deuxième essai asiatique a évalué l'erdafitinib, un autre ITK pan-FGFR, chez 29 patients sélectionnés sur la présence d'une altération de FGFR (fusion/mutation de FGFR2, mutation de FGFR3) sur les 193 screenés. Les résultats préliminaires montrent des taux de réponse et de contrôle tumoral similaires (45 % et 82 % respectivement), mais beaucoup plus intéressants quand on se limite aux patients avec altération de FGFR2 (67 % et 100 % respectivement). Le profil de tolérance était correct et dominé par des hypophosphatémies, fatigue, mucite, alopecie et troubles du transit.

### Immunothérapie : débuts laborieux du pembrolizumab

Ueno M. et al., 625 PD, ESMO 2018

L'objectif de cette étude de phase II multicentrique était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) chez les patients pré-traités pour un cancer avancé des voies biliaires.

L'objectif principal était le taux de réponse objective et les objectifs secondaires la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et la tolérance. Les patients inclus devaient avoir progressé à au moins une ligne de traitement, être PS OMS 0-1 et avec un échantillon tumoral disponible pour l'analyse de l'expression de PDL1 en immunohistochimie.

Au total, 104 patients ont été inclus dont 59 % après au minimum 2 lignes de traitements.

Le taux de réponse objective était de 5,8 %, la stabilité de 16 % avec une médiane de durée de réponse non atteinte au moment de l'analyse. Les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de 2 mois et 9,1 mois.



Selon le statut PDL1 en IHC (<1 vs ≥1), la médiane de SSP était de 1,9 vs 2,1 mois et la médiane de SG de 7,2 vs 9,6 mois, respectivement.

Aucun patient n'était MSI sur les 99 analysés. Le profil de toxicité était celui attendu.

Ces résultats suggèrent un effet plutôt modeste du pembrolizumab dans cette population prétraités.

A ce stade, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser ces patients et pour, in fine, évaluer avec précision l'impact des molécules d'immunothérapie en monothérapie ou en association et de définir les sous-groupes les plus aptes à en bénéficier.

## Pembrolizumab et voies biliaires après la première ligne

	Population globale N=104	PDL1+ N = 61	PDL1- N = 34
Réponse objective	5.8 %	6.6 %	2.9 %
Réponse partielle	6 (6 %)	4 (7 %)	1 (3 %)
Stabilité	17 (16 %)	6 (10 %)	11 (32 %)
Progression	65 (63 %)	44 (72 %)	17 (50 %)
SSP	2	1,9	2.1
SG	9,1		

→ Durée de réponse médiane : non atteinte

M. Ueno et al. - ESMO® 2018 - Abs. 625 PD

## GEM S-1, un nouveau standard au Japon

Ueno M., abstract 4014, ASCO 2018

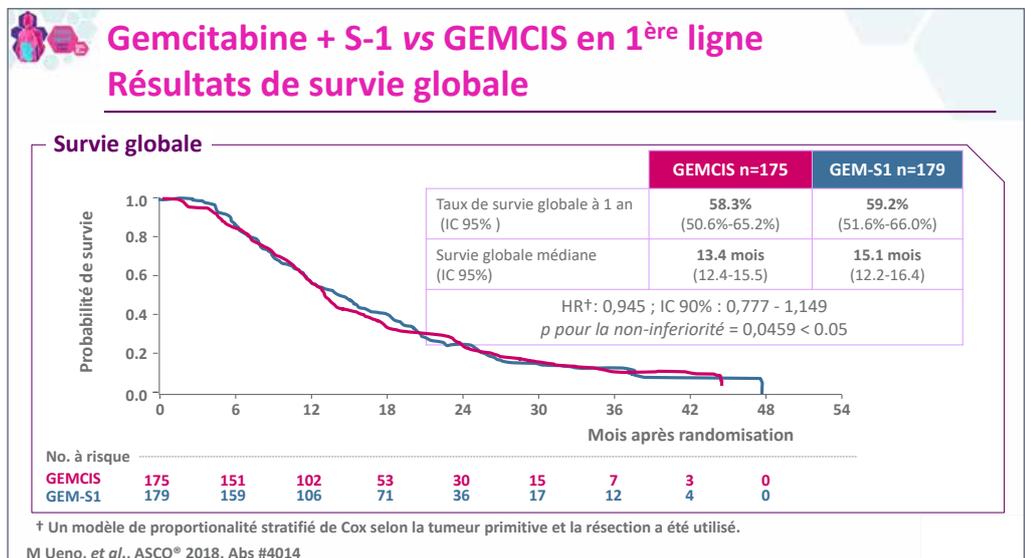
Depuis l'essai ABC-02 (1), l'association gemcitabine-cisplatine (GEMCIS) est le traitement de référence des cholangiocarcinomes avancés. Au Japon, 3 études de phase 2 ont montré que l'association gemcitabine + S-1 (GS), qui bénéficie d'un bon profil de tolérance, n'était pas supérieure à la gemcitabine mais faisait mieux que le S-1 seul (2-4).

Cette étude japonaise de phase III avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de GS face au GEMCIS en première ligne de traitement des cholangiocarcinomes avancés en termes de survie globale.

Au total, 354 patients ont été randomisés, permettant de démontrer la non-infériorité du GS par rapport au GEMCIS (médiane de survie globale de 15,1 mois vs 13,4 mois; HR 0,94, p pour non-infériorité : 0,046)

En termes de survie sans progression, la médiane était en faveur du bras GS (6,8 mois versus 5,8 mois, NS), sans toutefois de différence significative, et les taux de réponse étaient identiques (GS 29 % versus GEMCIS 32 %). Sur le plan des toxicités, aucune différence n'était notée avec cependant moins d'événements indésirables graves et de décès toxiques dans le bras GS.

Au final cette étude valide pour nos collègues japonais le protocole GS





comme une option thérapeutique de première ligne des cholangiocarcinomes, le schéma GS étant non-inférieur au GEMCIS et plus simple d'utilisation.

(1) Valle N., Engl J Med., 2010

(2) Morizane, Cancer Sci., 2013

(3) Li, Oncotarget, 2016

(4) Sasaki, Cancer Chemoth. Pharmacol., 2013

## Cholangiocarcinomes avancés : l'association GEMCIS + S1, une nouvelle option thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne

Sakai D. et al., abstract 6150, ESMO 2018

Dans cette étude de phase 3 randomisée japonaise, 246 patients ont été randomisés pour recevoir le standard de première ligne des cholangiocarcinomes avancés, à savoir l'association gemcitabine - cisplatine (GC) versus une association GS + S-1 (GCS) dans laquelle le mode d'administration de la Gemcitabine et du Cisplatine était différent du GC « classique » (Gem 1000 mg/m<sup>2</sup>, Cis 25 mg/m<sup>2</sup> à J1 et S-1 40-60 mg x 2/j J1-7, toutes les 2 semaines).

L'objectif principal a été atteint avec une amélioration significative de la survie globale dans le bras GCS.

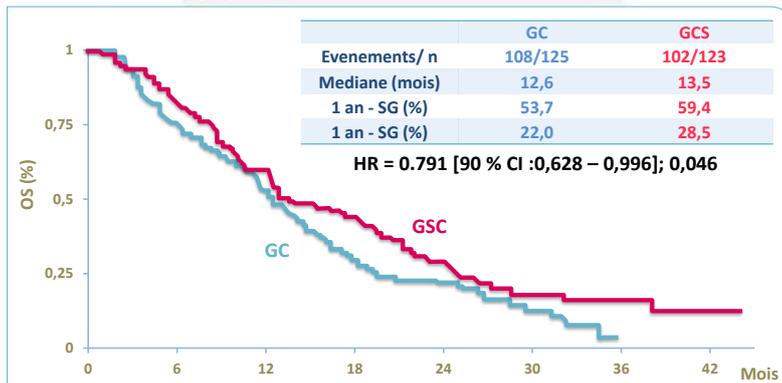
La survie sans progression était également améliorée, ainsi que le taux de réponse objective (41,5 % vs 15 %  $p < 0,001$ ) et de contrôle tumoral (79,8 vs 62 %  $p = 0,0066$ ).

On signalera d'ailleurs que 3 patients du groupe GCS ont pu accéder à une résection chirurgicale de leur tumeur (vs 0 dans le bras GC). L'accès à une 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie était élevé et identique dans les 2 bras (76 %).

En termes de tolérance, le GCS était mieux toléré sur le plan neurologique (neuropathie périphérique tous grades: 3 % vs 11 %) et hématologique (grade 3-4 : neutropénies 39 % vs 48 %, anémies 8 % vs 15 %, thrombopénies 9 % vs 21 %) mais était associé à plus de diarrhée (24 % vs 14 %) et de mucite (28 % vs 13 %) de tous grades.

### Cholangiocarcinomes avancés : Etude de phase III GEM-CIS versus GEM-CIS-S1

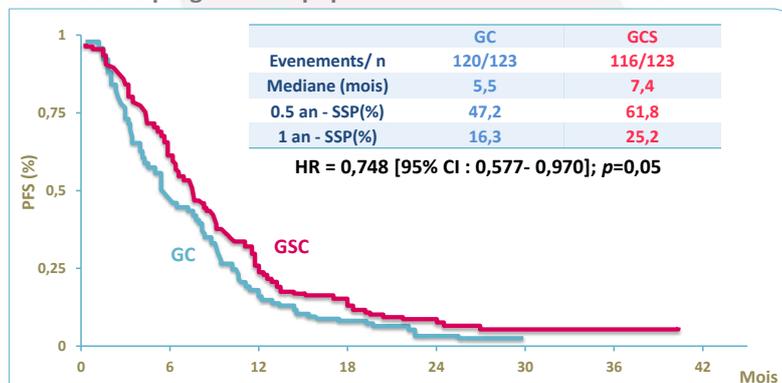
Survie globale - population en intention de traiter



D. Sakai et al. - ESMO® 2018 - Abs. 6150

### Cholangiocarcinomes avancés : Etude de phase III GEM-CIS versus GEM-CIS-S1

Survie sans progression - population en intention de traiter



D. Sakai et al. - ESMO® 2018 - Abs. 6150



Cette trithérapie GCS, à défaut de devenir un nouveau standard (bénéfice modeste, applicabilité à une population non japonaise ? impact sur la qualité de vie ?), pourrait devenir une nouvelle option thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne, notamment pour les patients chez lesquels une réponse tumorale maximale est souhaitée dans un objectif de contrôle symptomatique ou de projet de résection chirurgicale secondaire... si tant est que le S1 soit disponible dans notre pays.

## CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

### Après l'échec du sorafenib, l'émergence du cabozantinib en L2

Abou-Alfa et al., Abstract 4019, ASCO 2018

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur les récepteurs de VEGF, MET, RET et AXL.

L'étude de phase 3 internationale CELESTIAL a comparé le cabozantinib à un placebo (randomisation 2 : 1) chez les patients avec CHC sur cirrhose Child-Pugh A, pré-traités par sorafenib et ayant reçu un maximum de 2 lignes de traitement systémique.

L'objectif principal était la survie globale.

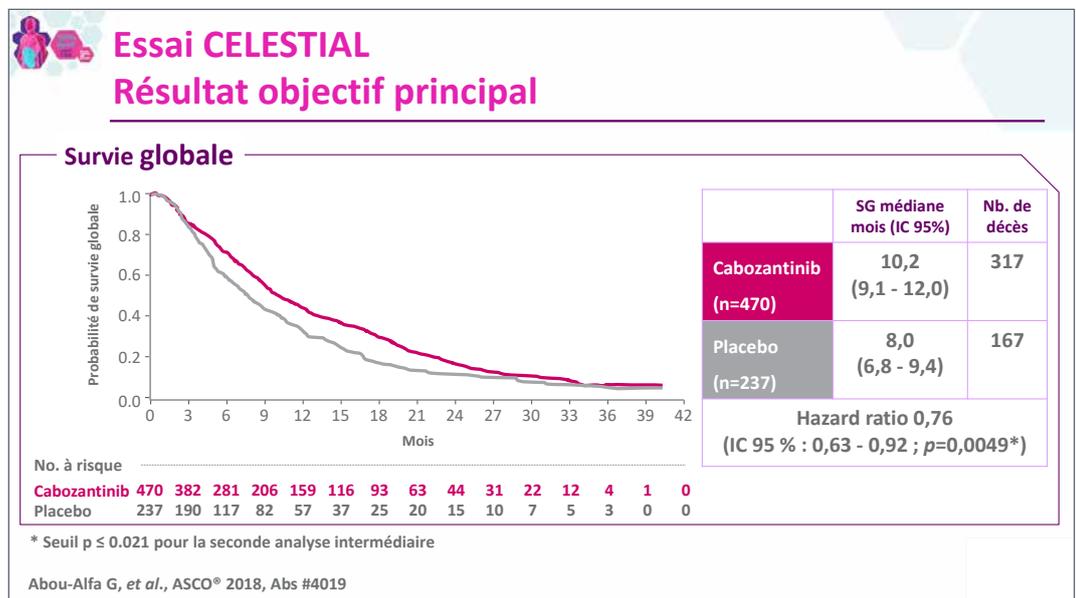
Au total 707 patients ont été randomisés (cabozantinib n=470 ; placebo n=237). Les caractéristiques des deux populations étaient identiques (âge médian 64 ans, plus de 80 % d'hommes, 60 % d'étiologies virales).

L'étude est positive puisqu'elle montre une survie globale significativement améliorée dans le groupe Cabozantinib (10,2 vs 8,0 mois ; HR 0,76 ;  $p=0,0049$ ), ainsi que la survie sans progression (5,2 vs 1,9 mois ; HR 0,44,  $p<0,0001$ ) et le taux de réponse (4 vs 0,4 %,  $p=0,0086$ ).

Ces résultats sont encore plus nets si l'on ne considère que les patients qui n'ont reçu qu'une seule ligne de traitement (le Sorafenib) : survie globale (11,3 vs 7,2 mois, HR 0,7 [0,55 - 0,88]).

Les effets secondaires classiques avec ce type de traitement ne sont pas négligeables avec les toxicités de grade  $\geq 3$  suivantes : syndrome main-pied 17 % vs 0 %, HTA 16 % vs 2 %, asthénie 10 % vs 4 % et diarrhées 10 % vs 2 %, amenant à 16 % d'arrêts du traitement.

Le cabozantinib démontre donc son efficacité en 2<sup>ème</sup> ligne du CHC après échec du sorafenib. Sa place par rapport au regorafenib, traitement de référence dans cette indication, reste à déterminer.





## L'immunothérapie après progression sous sorafenib : résultats de l'étude KEYNOTE - 224

Zhu AX. et al., abstract 4020, ASCO 2018

Après les résultats encourageants du nivolumab dans l'étude de phase 1 - 2 CheckMate 040 (1), un autre anticorps anti-PD-1, le pembrolizumab, a été évalué dans les CHC avancés pré-traités par sorafenib dans l'étude de phase 2 Keynote-224.

Cette étude internationale a inclus 104 patients qui ont reçu du Pembrolizumab à la dose de 200 mg IV toutes les 3 semaines pendant 2 ans ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

- Le taux de réponse, objectif principal, était de 18 %, avec une durée de réponse longue puisque la médiane n'était pas atteinte après un suivi médian de 12,3 mois et que 77 % des répondeurs avaient une durée de réponse d'au moins 9 mois.
- La médiane de survie sans progression était de 4,9 mois et celle de la survie globale de 12,9 mois.

- Le profil de toxicité était celui déjà observé dans les autres indications de cette immunothérapie. Aucun cas de réactivation des VHB ou VHC ne fut observé mais une hépatite auto-immune fut notée dans 3 % des cas.

Cette nouvelle étude confirme l'intérêt des inhibiteurs de checkpoint immunitaire anti-PD-1 dans le CHC avancé. Des études de phase 3 sont d'ores et déjà en cours, notamment en 1<sup>ère</sup> ligne versus sorafenib.

(1) El Khoueiry, Lancet, 2017

## Le camrelizumab, un nouveau anti-PD1 dans le CHC avancé en deuxième ligne

Qin Shu K., abstract LBA27, ESMO 2018

L'objectif de cette phase II chinoise était d'évaluer l'impact d'un nouvel anti-PD1, le SHR-1210 ou camrelizumab, dans le CHC après échec ou intolérance à un premier traitement systémique.

Les patients étaient randomisés entre un bras 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines versus un bras toutes les 3 semaines. L'objectif principal était le taux de réponse objective (RO) et la survie globale (SG) à 6 mois.

Un total de 217 patients a été analysé, soit 109 dans le bras « 2 semaines » et 108 dans le bras « 3 semaines ».

Un traitement antérieur par sorafenib avait été reçu pour 157 (72 %) patients. Sur la population globale, le taux de RO était de 13,8 % et la SG à 6 mois de 74,7 %.

La durée médiane de réponse était de 2 mois [1,7 - 6,2] et était non atteinte chez les 30 patients répondeurs.

Le taux de contrôle était de 44,7 % avec une médiane de survie sans progression de 2,1 mois et de SG de 14 mois. Il n'existait pas de différence majeure d'efficacité

entre les schémas 2 et 3 semaines avec notamment un taux de réponse objective de 11 % et 16,7 % et une médiane de PFS de 2,3 et 2 mois, respectivement.

Les effets secondaires de grade 3-4 étaient de 19,4 % et les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les réactions cutanées à type de lésion vas-

### Camrelizumab : nouvel anti-PD1 dans le CHC

#### Taux de réponse et SG à 6 mois (I)

	All (N=217)	q2w group (N=109)	q3w group (N=108)
Taux de réponse objective, n (%)	30 (13,8 %)	12 (11,0 %)	18 (16,7 %)
95% CI	9,5 - 19,1	5,8 - 18,4	10,2 - 25,1
Meilleure réponse, n (%)			
Réponse complète	0	0	0
Réponse partielle	30 (13,8)	12 (11,0)	18 (16,7)
Stabilisation	67 (30,9)	40 (36,7)	27 (25,0)
Progression	98 (45,2)	44 (40,4)	54 (50,0)
Non évaluable	22 (10,1)	13 (11,9)	9 (8,3)
Tx de SG à 6 mois, % (95% CI)	74.7 (68,3 - 79,9)	76,1 (67,0 - 83,1)	73,1 (63,7 - 80,5)

→ Taux de RO de 13.8 % sur la population globale

→ Médiane SSP de 2,1 mois et de SG de 14 mois.

→ Pas de différence majeure entre les 2 schémas

K. Shu Qin et al. - ESMO® 2018 - LBA27



culaire (ou « cutaneous capillary endothelial lesions ») (66,8 %), l'augmentation des ASAT (24,2 %) et ALAT (23 %) et la protéinurie (23 %). Les analyses exploratoires montraient une augmentation du taux de RO en cas de réaction cutanée (18,9 % versus 5,8 %),  $p=0,0022$ .

**Ces résultats semblent suggérer que, en monothérapie et chez les patients prétraités par sorafenib, le camrelizumab est associé à une efficacité similaire aux autres molécules telles que le pembrolizumab ou nivolumab.**

A ce stade, des études complémentaires sont nécessaires, ce

d'autant que les autres molécules sont déjà bien avancées dans leur développement dans cette indication. Aucun cas de réactivation des VHB ou VHC ne fut observé mais une hépatite auto-immune fut notée dans 3 % des cas.

Cette nouvelle étude confirme l'intérêt des inhibiteurs de checkpoint immunitaire anti-PD-1 dans le CHC avancé. Des études de phase 3 sont d'ores et déjà en cours, notamment en 1<sup>ère</sup> ligne versus sorafenib.

(1) El Khoueiry, Lancet, 2017

## Atezolizumab - Bevacizumab : une association de première ligne très prometteuse dans le carcinome hépatocellulaire avancé

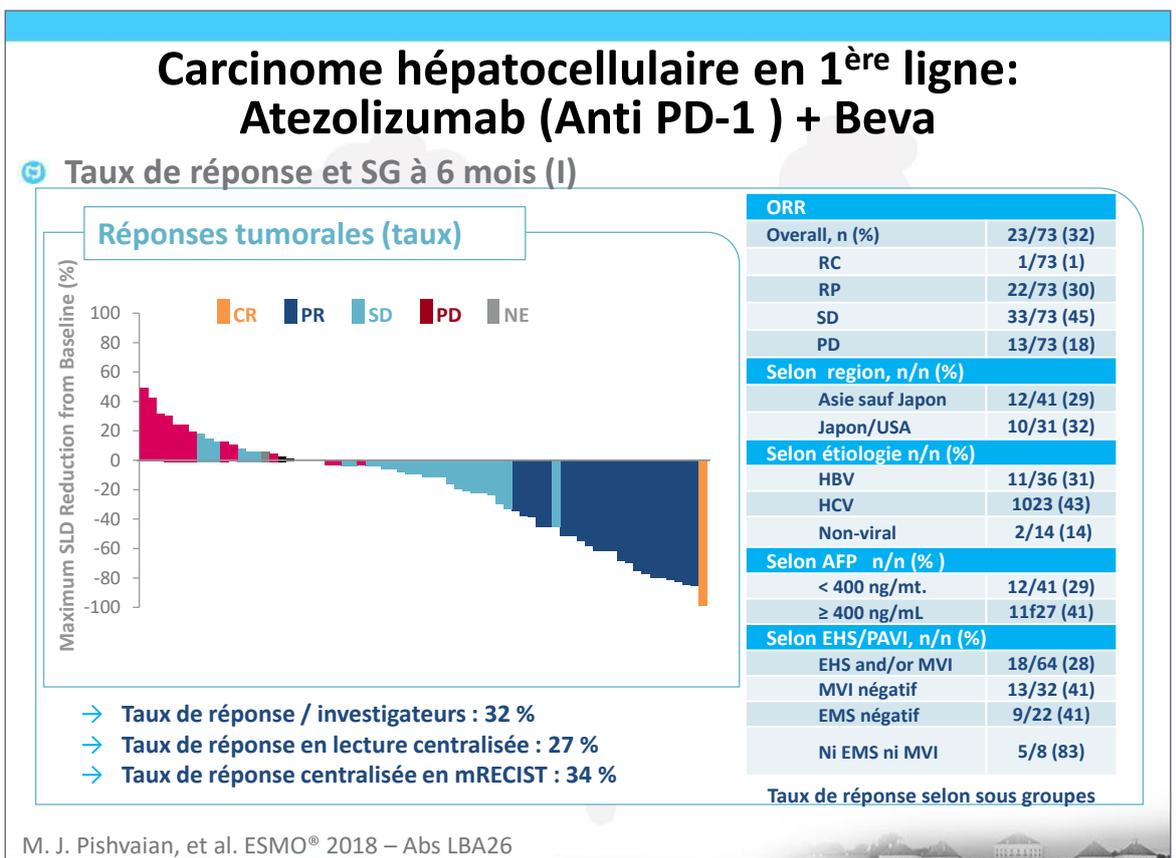
Pishvaian M. J. et al., abstract GO30140, ESMO 2018

L'immunothérapie semble prometteuse dans le CHC. Néanmoins les premières études l'évaluant en monothérapie montrent une efficacité qui reste limitée à environ 20 % des patients en termes de taux de réponse. L'addition de bevacizumab pourrait majorer l'efficacité des immunothérapies anti-PD(L)-1 en reversant l'immunosuppression médiée par le VEGF et en favorisant, via la normalisation du réseau vasculaire, l'infiltration tumorale par les lymphocytes T.

Dans cette étude internationale de phase 1b l'association atezolizumab (Ac anti PD-L1) et bevacizumab a été évaluée chez 103 patients en 1<sup>ère</sup> ligne du CHC.

La population était d'âge moyen de 62 ans, d'origine asiatique (hors Japon) pour 57 % et japonaise ou nord-américaine pour 41 %, seuls 21 % des patients étaient sans infection virale HVB ou HVC.

Concernant la tolérance (objectif principal de cette étude de phase 1b), le taux de toxicité de grade 3-4 était de 40 % dont 27 % rapportés au traitement. On notait 5 décès dont 2 liés au traitement. Le profil d'effets





secondaires était conforme à ce qui était attendu.

En termes d'efficacité (73 patients évalués avec un suivi minimum de 16 semaines), le taux de réponse était de 32 % dont 1 réponse complète (2 %) et le taux de stabilisation de 42 %, soit un taux de contrôle de la maladie de 77 %. De plus la médiane de durée de réponse n'était pas atteinte avec 52 % de réponses de plus de 6 mois et 26 % de plus d'un an.

Les résultats de survie globale restent immatures, la médiane de SSP est actuellement de 14,9 mois.

**En conclusion, l'association atezolizumab + bevacizumab semble très prometteuse en termes d'efficacité avec des taux de réponse bien supérieurs à ceux observés dans les études ayant jusqu'ici testé l'immunothérapie en monothérapie dans le CHC.**

**Il faudra bien sûr attendre les résultats à venir avec d'une part l'extension de cohorte de cette étude et d'autre part l'étude de phase III IMbrave 150 à venir (sorafenib vs atezolizumab + bevacizumab).**

## Une chimio-embolisation souvent en dehors des clous

**Peck-Radosavljevic M. et al., abstract 4018 - ASCO 2018**

**La chimio-embolisation (CE), traitement standard des CHC non métastatiques non résecables et non accessibles à la radiofréquence, est largement utilisée. L'étude observationnelle internationale OPTIMIS a analysé de façon prospective les indications et résultats de la CE chez 1650 patients.**

32 % étaient de stade BCLC-C, 7 % avaient des métastases extra-hépatiques et 7 % une thrombose portale, critères « classiques » de non-indication de CE. Finalement 39 % des patients traités avaient d'emblée un critère de non éligibilité à la CE.

Une détérioration de la fonction hépatique s'observait au décours de la 1<sup>ère</sup> séance de CE avec 11 % de majoration de la bilirubine et jusqu'à un peu plus de 30 % de détérioration du taux d'albuminémie.

En termes d'efficacité, le taux de réponse complète était de 14 % et celui de réponse partielle était de 26 % au décours de la 1<sup>ère</sup> CE. Ces taux diminuaient au cours des séances ultérieures : respectivement 10 % et 16 % à la 2<sup>ème</sup> CE, 10 et 15 % à la 3<sup>ème</sup> et 8 à 17 % à la 4<sup>ème</sup> et le taux de progression tumorale se majorait : 18 % à la 1<sup>ère</sup> CE, 21 % à la 2<sup>ème</sup>, 25 % à la 3<sup>ème</sup>, 27 % à la 4<sup>ème</sup>.

Enfin, chez les 507 patients (31 %) devenus inéligibles au cours du traitement par CE, seuls 9 % ont reçu du sorafenib dès l'inéligibilité à la CE.

**Au total, cette étude observationnelle prospective « en vie réelle », montre que la pratique de la CE ne se fait pas toujours selon les recommandations actuelles et qu'elle entraîne une détérioration de la fonction hépatique dans une proportion non négligeable de cas.**

**Une meilleure sélection des patients à traiter par CE est probablement nécessaire.**





## Intérêt du sorafenib associé à la TACE ?

Kudo M. et al., abstract 4017, ASCO 2018

Cette étude de phase II japonaise a évalué l'intérêt de l'adjonction du sorafenib concomitamment à une chimio-embolisation (CE ou TACE pour TransArterial ChimioEmbolisation) dans le traitement du CHC localement avancé non résécable.

Au total, 156 patients ont été randomisés entre CE seule ou associée au sorafenib. Les CE étaient renouvelées en cas de viabilité de la tumeur et jusqu'à progression non accessible à une nouvelle CE.

L'objectif principal était double : survie globale et survie sans progression (progression définie par la non accessibilité à une nouvelle CE).

Au total, 156 patients ont été inclus. La survie sans progression a été significativement améliorée dans le bras associant CE et sorafenib : 25,2 vs 13,5 mois ( $p=0,006$ ), de même que le temps jusqu'à invasion vasculaire et progression extra-hépatique.

Les données de survie globale n'étaient pas matures et les données de toxicité n'étaient pas rapportées.

Au total les résultats sont en faveur de l'association du sorafenib à la CE mais ce travail est critiquable : définition atypique de la progression, absence de bras placebo, effectif limité, co-objectif principal non mature...

A ce stade cette étude de phase II ne permet pas de proposer cette association en pratique courante, ce d'autant que 3 études randomisées de plus grande envergure et de meilleure qualité se sont avérées négatives (1-3)

Étude SPACE : Lencioni R. et al., J Hepatol., 2016

Étude TACE-2 : Mayer T., Lancet Gastroenterol. Hepatol., 2017

Étude POST-TACE : Kudo M., Eur. J. Cancer., 2011

Étude POST-TACE : Kudo M., Eur. J. Cancer., 2011

### CHC avancé & TACE TACTICS, phase II

- CE : traitement de référence des CHC non résécables sans possibilité de radiofréquence, BLCC-B.
- Sorafenib : traitement de référence des CHC avancés.
- CE + sorafenib : déjà testé dans 3 études randomisées

— CHC non résécable

— Score de Child-Pugh  $\leq 7$

— CE antérieure : 0-2 ( $\leq 10$  nodules,  $\leq 10$ cm)

— Fonctions biologiques adéquates

— Pas d'invasion vasculaire

Stratification: sites, critères de Milan, N de TACE antérieure

**Bras Sorafenib (n=80)**

**Bras Contrôle (n=76)**

N=156 R 1:1

■ TACE ■ Sorafenib (400mg od  $\rightarrow$  400mg bid) ■ UnTACEable progression/Progression to TACE failure

**Sorafenib**

- 400 mg/j 2 à 3 semaines avant CE n°1
- 800 mg/j après CE n°1
- Après TACE poursuivre à 800 mg/jour
- Stop J-2 et J $\geq$ 3 post CE

**CE**

- Répété si  $\geq 50\%$  tumeur viable
- Évalué / 8 semaines

**Objectif primaire : survie globale et « survie sans progression » (progression définie par l'inaccessibilité à une nouvelle CE ++)**

Kudo M, et al., ASCO® 2018, Abs #4017

### TACTICS, phase II

#### Résultat Co-objectif principal : « Survie sans progression »

HR : 0,59

IC 95 % : 0,41 - 0,87

$p=0,006$

**CE + Sorafenib**  
Médiane: 25,2 mois

**CE seule**  
Médiane: 13,5 mois

No. à risque	80	56	36	17	12	3	0
	76	37	22	8	4	2	0

Kudo M, et al., ASCO® 2018, Abs #4017





## Étude REACH-2 : Ramucirumab, dans le carcinome hépatocellulaire, le retour par la grande porte !

Zhu AX. et al., abstract 4003, ASCO 2018

Dans une précédente étude de phase 3 (REACH), le ramucirumab avait été évalué versus placebo en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement des CHC avancés après échec du sorafenib, sans bénéfice significatif en survie globale (1). Néanmoins, le sous-groupe des patients avec AFP  $\geq$  400 ng/ml semblait tirer un bénéfice de l'anti-angiogénique.

L'étude REACH-2, phase 3 international, a donc été menée dans cette population.

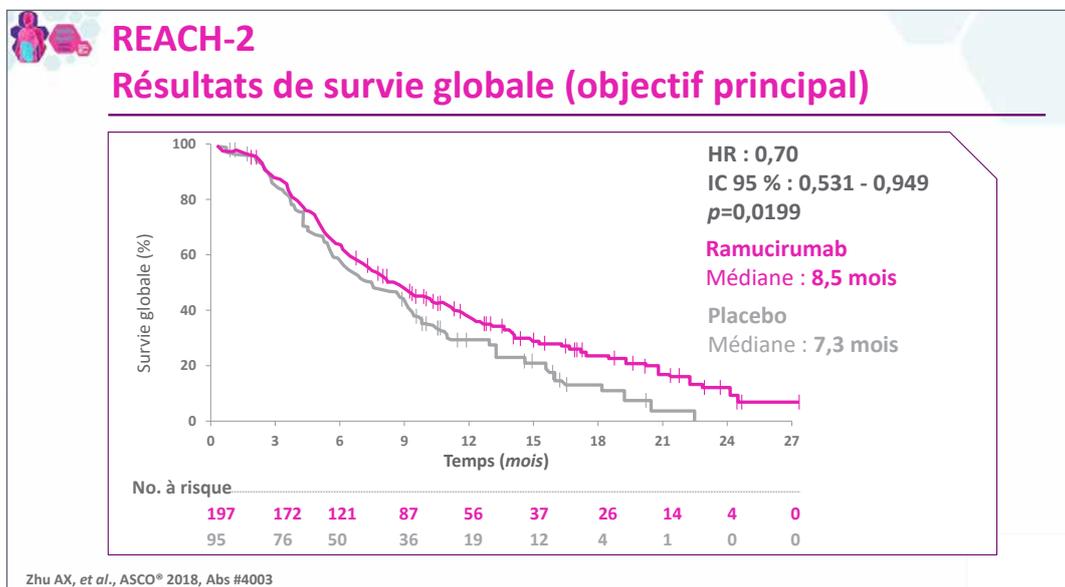
Au total, 292 patients porteurs d'un CHC progressifs ou intolérants au sorafenib ont été randomisés entre Ramucirumab à la dose classique de 8 mg/kg toutes les 2 semaines versus placebo, avec pour objectif une amélioration de la survie globale.

L'étude est positive avec un gain significatif en survie globale (HR 0,70 ;  $p=0,02$ ).

Il existait également un bénéfice en termes de survie sans progression (médiane de 2,8 vs 1,6 mois) et de taux de contrôle de la maladie (60 % vs 39 %).

Le profil de tolérance était classique pour un anti-angiogénique.

Chez les patients ayant un taux d'AFP  $\geq$  400 ng/ml, le ramucirumab vient donc challenger l'actuel standard qu'est le regorafenib en 2<sup>ème</sup> ligne.



Rappelons que le cabozantinib a également montré un bénéfice en 2<sup>ème</sup> ligne dans l'essai CELESTIAL, de même que le pembrolizumab dans l'essai keynote - 224.

L'arsenal thérapeutique s'élargit donc de manière significative dans cette situation.

1- Zhu X. et al., Lancet Oncol., 2015





## BIOMARQUEURS ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DU CANCER COLORECTAL

### **ADN tumoral circulant et chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon de stade III : quelles implications pratiques ?**

**Tie J. et al., abstract 3516, ASCO 2018**

L'équipe australienne de J. Tie s'est déjà distinguée pour ses travaux sur l'ADN tumoral circulant (ctDNA) dans les thématiques du cancer du rectum, de la survie après chirurgie de MH de CCRM ou chez les patients opérés de cancer colique de stade II. Dans le cancer colique opéré de stade III, la problématique n'est plus à porter une indication de CT adjuvante, même si beaucoup de patients sont traités par excès, mais plutôt à monitorer son efficacité.

Entre 2014 et 2017, une série de 95 patients, opérés de cancer du côlon stade III et tous traités par CT adjuvante, a eu des prélèvements sanguins successifs après chirurgie, pendant la CT et en fin de CT. Sur un suivi médian de 21 mois, 19 (20 %) ont rechuté. Comme attendu, un ctDNA positif en post-opératoire retrouvé chez 20 % des patients était associé avec un risque de rechute plus élevé (HR 3,7,  $p=0.0014$ ).

Le ctDNA s'est négativé après deux mois de CT chez 57 % des patients ( $n=10$ ) et chez 50 % ( $n=9$ ) en fin de CT, avec dans ce cas une meilleure survie sans rechute (HR 5,11,  $p=0,02$ ). Par contre chez les 6 patients sur 71 (8 %) devenus positifs en fin de CT, la survie sans rechute était mauvaise (HR 5,3,  $p=0,006$ ). Finalement, un ctDNA+ en fin de CT retrouvé chez 15 de 89 patients (17 %) était très péjoratif en SSR (HR 7,1,  $p=0.001$ ).

Finalement, à l'heure où les résultats d'IDEA nous font analyser plus finement les profils de risque de nos patients opérés de cancers du côlon de stade III, ce nouvel outil pourrait nous aider à affiner nos choix thérapeutiques. Tout ceci reste cependant à confirmer dans des essais prospectifs.

### **ADN tumoral circulant : un outil sans doute incontournable pour la surveillance des cancers colorectaux opérés**

**Reinart T. et al., abstract P456PD, ESMO 2018**

De nombreux travaux ont récemment suggéré que la biopsie liquide apparaissait comme un outil pronostique très prometteur pour détecter précocement la récurrence après chirurgie du cancer colorectal (CCR). Dans ce contexte, l'objectif de l'étude était d'évaluer l'intérêt de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pour la détection précoce de la récurrence chez les patients traités pour CCR.

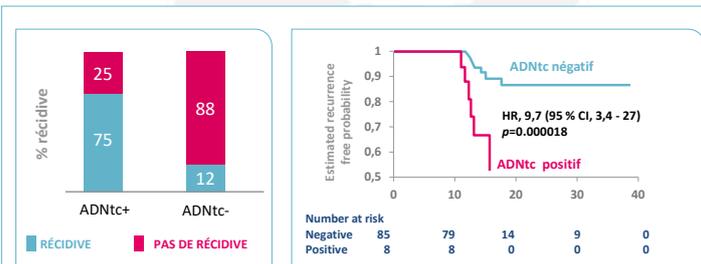
La détection de l'ADNtc était réalisée à partir de prélèvements collectés en préopératoire, avant et après chimiothérapie adjuvante (CT), l'altération recherchée ayant été préalablement identifiée sur la tumeur par panel NGS de 16 gènes. L'objectif était d'étudier l'impact pronostique de la détection de l'ADNtc en postopératoire ( $N=93$ ) et en post-CT adjuvante ( $n=58$ ).

- Au total, l'ADNtc était détectable chez 8/93 (9 %) des patients analysés en post-opératoire avec une récurrence observée chez 6 des 8 patients (75 %) avec ADNtc+ contre 10 des 83 patients (12 %) avec ADNtc-.



## Impact pronostique de l'ADNtc en post-op du CCR

Résultats : Impact pronostique ADNtc en postopératoire (N=93)



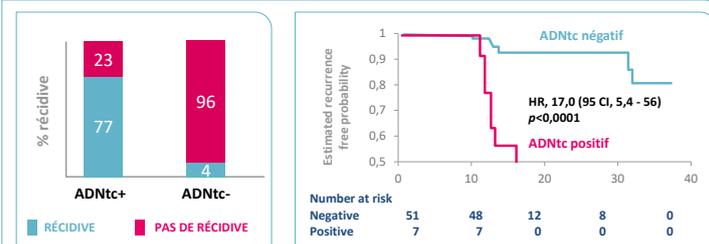
→ Post-opératoire (n=93) : ADNtc détectable chez 8/93 (9%)

- récurrence observée chez 6/8 (75%) ADNtc+ vs 10/85 (12%) des ADNtc-
- SSR significativement différente entre ADNtc+ vs ADNtc- (HR 9,7,  $p = 0.000018$ )

T. Reinart et al., ESMO® 2018, Abs P456PD

## Impact pronostique de l'ADNtc en post-CT du CCR

Résultats : Impact pronostique ADNtc en post-CT adjuvante (n=58)



→ Après la CT (n=58) : ADNtc détectable chez 13 patients

- récurrence chez 10/13 (77%) avec ADNtc+ contre 2/45 (4%) des ADNtc-
- SSR significativement différente entre ADNtc+ vs ADNtc- (HR 17,  $p < 0,0001$ )
- L'ADNtc précédait de 9,1 mois en moyenne la progression clinique radiologique.
- Intérêt confirmé
- Etudes sur plus larges effectifs avant d'imposer cet outil dans la pratique

T. Reinart et al., ESMO® 2018, Abs P456PD

- Parmi les patients analysables après CT (n=58), une récurrence a été observée chez 10 des 13 patients (77%) avec ADNtc+ contre 2 des 45 patients (4%) des ADNtc-.
- La détection de l'ADNtc précédait de 9,1 mois en moyenne la progression clinique ou radiologique.

L'ADNtc apparaîtra donc rapidement comme incontournable dans le suivi du CCR opéré. Des études sur de plus larges effectifs doivent rapidement être réalisées pour définitivement clore le débat et imposer cet outil dans la pratique.

## L'infiltrat lymphocytaire CD8 confirmé comme un élément pronostique important dans le cancer colique non métastatique

Glaire M. et al., abstract 3515, ASCO 2018

Avec la publication récente d'un article dans le Lancet par l'équipe de Galon (Pages et al., Lancet 2018), l'immunoscore devient un élément pronostique confirmé dans le cancer du côlon non métastatique. Cette année, ce sont les tumeurs des patients inclus dans les essais adjuvants Quasar2 et Victor qui ont été analysées. L'infiltration tumorale CD8 et CD3 a été évaluée chez 1804 patients atteints de cancer colique de stade II et III.

En analyse multivariée les auteurs confirment l'importance de l'infiltrat immunitaire en particulier en lymphocytes CD8 sur la survie indépendamment des paramètres clinico-biologiques habituels, du statut MSI, PoE et d'instabilité chromosomique des tumeurs.

L'infiltrat CD8 semblait avoir une valeur pronostique plus importante que le statut MSI, PoE et l'instabilité chromosomique.

Ces différents facteurs n'avaient d'ailleurs plus de valeur pronostique lorsqu'ils étaient ajustés sur l'infiltrat CD8 laissant penser que celle-ci est en fait essentiellement liée à leur association à un fort infiltrat immunitaire tumoral.

Ces résultats confirment l'importance de l'infiltrat CD8 tumoral comme facteur pronostique dans le cancer colorectal non métastatique, mais cette approche n'a pas encore montré sa robustesse et sa reproductibilité contrairement à l'immunoscore d'HalioDx®.



## Classification CMS : une hétérogénéité intra-tumorale qui vient tout compliquer

Laurent-Puig P. et al., abstract 60PD, ESMO 2018

En 2015, la classification du cancer colorectal en 4 sous-types moléculaires dans le travail de Guinney et collaborateurs (Nature Medicine, 2015), avec une forte valeur pronostique, avait fait sensation, ouvrant la porte à un éventuel traitement à la carte de ces cancers. Toutefois des résultats divergents sur le caractère prédictif de réponse au traitement dans des analyses de FIRE 3 et l'étude CALGB avaient fait comprendre que tout n'était pas si simple...

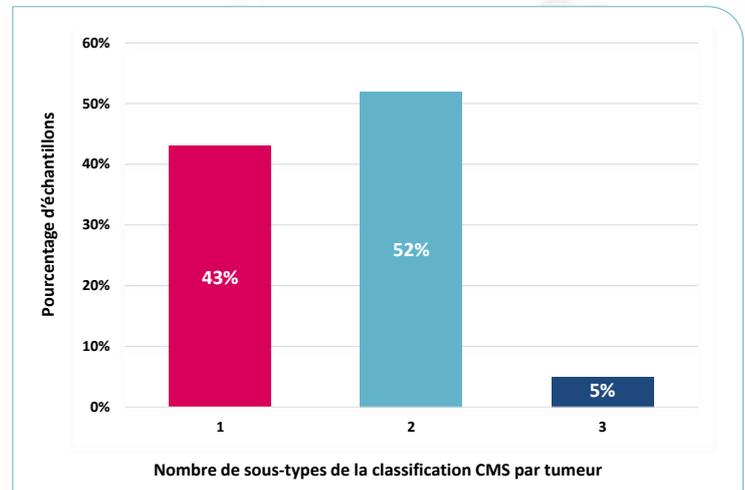
L'équipe de Pierre Laurent-Puig a réalisé à partir de 1779 blocs tumoraux de patients inclus dans l'essai PETACC8 une analyse des sous-types moléculaires présents en cherchant à déterminer la part d'hétérogénéité des tumeurs.

Si le caractère pronostique de la CSM est retrouvé, tant en survie sans rechute, survie globale et survie après rechute (avec toujours un meilleur pronostic de CSM2), il est difficile de classer les tumeurs en CMS dans 63 % des cas et 57 % des tumeurs comprennent plusieurs types de CMS (2 types dans 52 % et 3 types dans 5 %). Il a été montré de plus que plus l'hétérogénéité était importante, plus le pronostic était mauvais en survie sans rechute avec une association CMS1 - CMS4 particulièrement défavorable.

**En conclusion, l'hétérogénéité intra-tumorale complexifie la prise en charge de nos patients, d'autant qu'elle est susceptible d'évoluer sous traitement.**

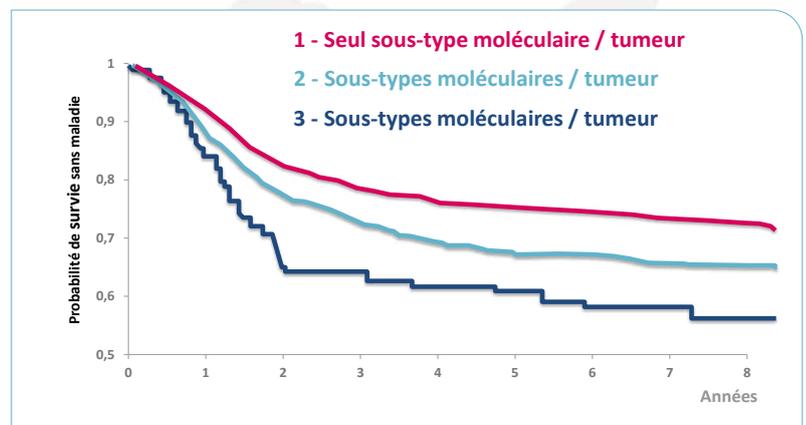
Seule la biopsie liquide pourrait nous permettre de mieux appréhender ses modifications et de nous en servir pour affiner nos décisions thérapeutiques, comme par exemple dans le rechallenge des anti-EGFR.

### Pourcentage de tumeurs hétérogènes



P. Laurent-Puig et al., ESMO® 2018, Abs 60PD

### Impact défavorable de l'hétérogénéité tumorale



P. Laurent-Puig et al., ESMO® 2018, Abs 60PD





## NRAS : une mutation de mauvais pronostic

Wang Y., abstract 3513, ASCO 2018

Le pronostic défavorable de la mutation BRAF retrouvé chez environ 8 % des adénocarcinomes colorectaux est connu. Les mutations NRAS sont quant-à-elles retrouvées dans environ 4 % des tumeurs. A partir d'une série de 2953 patients atteints de cancer colorectal métastatique, une analyse des mutations KRAS, NRAS et BRAF a été réalisée montrant un impact pronostique différent.

Les survies étaient en effet significativement différentes :

- 49 mois pour les non mutés,
- 36 mois pour les KRAS mutés,
- 30 mois pour les NRAS mutés,
- et 22 pour les BRAF mutés ( $p=0.001$ ).

Ces différences persistaient après ajustement sur âge, sexe et localisation tumorale, soulignant le mauvais pronostic des tumeurs NRAS mutées jusque-là inconnu.

## CARCINOSE PÉRITONÉALE D'ORIGINE COLORECTALE

### Carcinose péritonéale d'origine colorectale : la CHIP n'apporte rien à la cytoréduction chirurgicale : résultats de l'étude PRODIGE 7

Quenet F. et al., abstract 3503, ASCO 2018

La carcinose péritonéale représente une localisation métastatique du cancer colorectal de mauvais pronostic, pour laquelle une cytoréduction chirurgicale avec CHIP est considérée comme un potentiel traitement de référence. Toutefois le gain apporté par la CHIP demeure mal évalué et l'étude PRODIGE 7 a été conçue pour répondre à cette question.

En pratique les patients atteints de carcinose péritonéale d'origine colorectale (avec PCI < 25) et réséqués chirurgicalement avec résidu inférieur à 1 mm étaient randomisés entre CHIP à l'oxaliplatine ou chirurgie seule. Tous les patients devaient avoir reçu 6 mois de CT en sus du geste chirurgical (soit en périopératoire, soit en postopératoire). L'objectif principal de cette étude était la survie globale avec un objectif d'augmentation de la médiane de 30 à 48 mois.

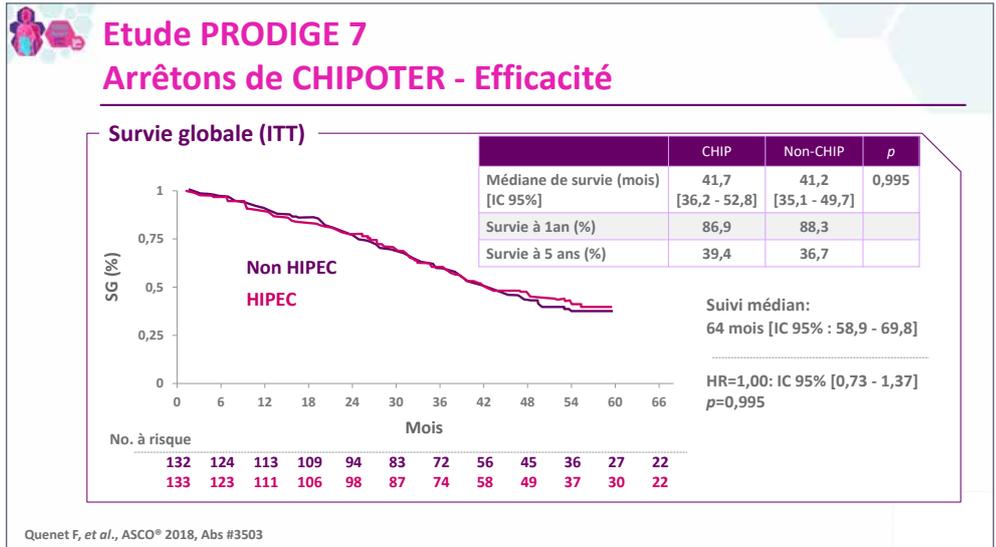
Deux cent soixante-cinq patients ont été randomisés avec un PCI médian de 10 (56 % < 11).

La morbi-mortalité à 30 jours était identique dans les deux bras avec à 60 jours une surmorbidity dans le bras CHIP, qui avait aussi une durée moyenne de séjour supérieure de 5 jours.

Il n'y avait pas de différence de survie entre les deux bras, ni en survie globale (médiane 41 mois dans les deux bras), ni en survie sans rechute (13 mois pour la CHIP versus 11 mois, NS). Seul le sous-groupe minoritaire de patients avec PCI intermédiaire (11-15) semblait tirer un bénéfice en survie de la CHIP.



Au final, la cytoréduction chirurgicale réalisée dans les centres experts permet des durées de survie remarquables dans cette situation spontanément très péjorative ; mais même si la CHIP ne semble pas avoir de surmorbidity rédhibitoire dans des centres expérimentés, cette dernière technique ne parait pas apporter de gain de survie supplémentaire et ne peut être considérée comme un standard.



## Cancers colorectaux à risque élevé de carcinose péritonéale : forte déception après les résultats de l'étude PROPHYLOCHIP !

Goéré D. et al., abstract 3531, ASCO 2018

Suite aux travaux de Dominique Elias sur le risque de rechute péritonéale des cancers coliques à haut risque, l'étude PROPHYLOCHIP avait été lancée pour démontrer l'intérêt d'un second look chirurgical avec CHIP en fin de chimiothérapie adjuvante pour des cancers coliques opérés avec risque élevé de carcinose péritonéale.

L'objectif principal de l'étude était la survie sans rechute à 3 ans. Entre 2012 et 2015, 150 patients ont été randomisés dans 18 centres français entre surveillance et chirurgie de second look systématique et CHIP moins d'un mois après la fin de la CT adjuvante.

Les patients à risque avaient été opérés d'un CCR perforé, ou avec métastases ovariennes, ou avec une maladie péritonéale minimale réséquée en même temps que le primitif.

Un second look a été effectué chez 71 patients retrouvant une maladie péritonéale chez 52 % d'entre eux avec un PCI médian de 4. Une péritonectomie et une CHIP ont alors été réalisés chez 92 % des patients.

Il fut observé un taux de rechute péritonéale identique dans les deux bras (33 %), de même que les survies sans rechute et globale à 3 ans (respectivement dans le bras second look versus surveillance : 44 % vs 51 % et 79 % vs 80 %, NS).

Au final, même si le bien-fondé d'une surveillance attentive de ces patients reste justifié au vu du haut risque de rechute péritonéale, une attitude agressive de second look et CHIP prophylactique n'est pas justifiée par cette étude.





## CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

### Quadrithérapie de première ligne par FOLFOXIRI - bevacizumab : étude TRIBE 2

Cremolini C. et al., abstract LBA 20, ESMO 2018

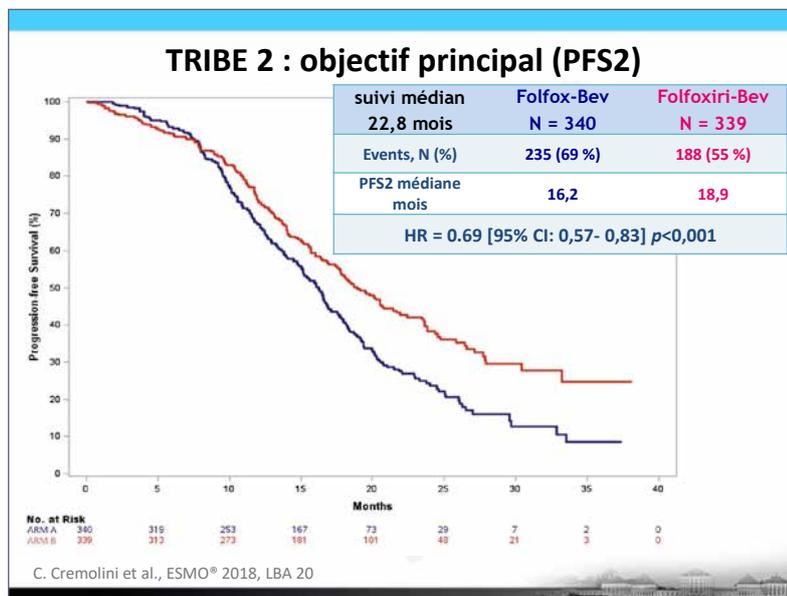
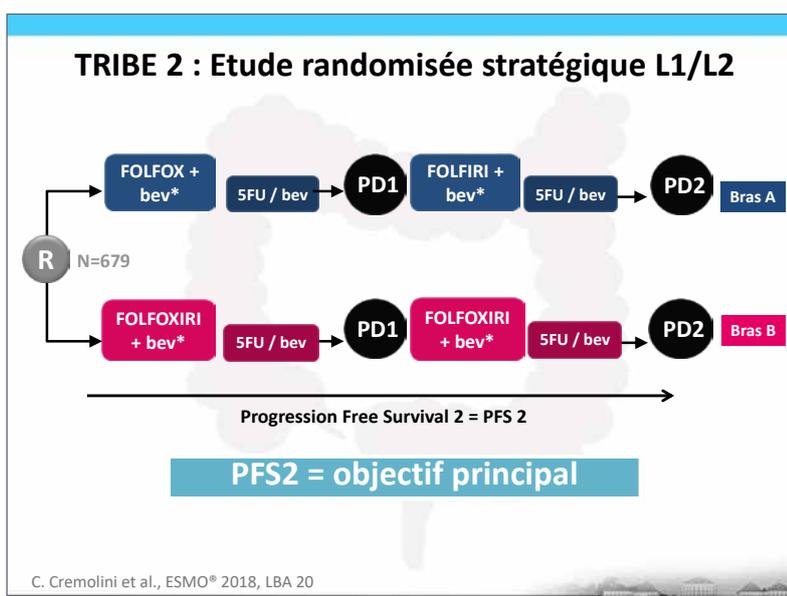
Après la démonstration de TRIBE publiée en 2014 (Loupakis et al., N Engl J Med) démontrant la supériorité du FOLFOXIRI - beva sur le FOLFIRI - beva, l'intergroupe italien du GONO a enchaîné sur une nouvelle phase III multicentrique, baptisée TRIBE. Il s'agissait d'une étude stratégique sur deux lignes, avec comme objectif principal, la PFS 2, c'est-à-dire la médiane obtenue entre l'inclusion et la progression sous deuxième ligne (comme dans CAIRO 3).

Le bras expérimental était représenté par FOLFOXIRI - beva en séquence d'induction (maximum 8 cycles) puis entretien par 5Fu - beva avec à progression réintroduction de la quadrithérapie puis entretien. Le bras contrôle était une séquence classique FOLFOX - beva puis FOLFIRI - beva (avec à chaque fois induction/entretien). Le but était de voir si une quadrithérapie initiale était compatible avec les données de blocage continu de l'angiogenèse issues des essais TML, VELOUR et RAISE... ainsi qu'aux données des essais en faveur d'un traitement d'induction puis entretien type OPTIMOX, CAIRO3...

Avec une vitesse d'inclusion démontrant la vigueur de la recherche clinique italienne, 679 patients ont été randomisés. Les malades étaient certes sélectionnés (>85 % PS 0, pas de traitement adjuvant avec oxaliplatine) mais avec des maladies de mauvais pronostic potentiel (65 % de RAS mutés, 10 % de BRAF muté, 38 % côlon droit).

L'étude est positive sur son objectif principal en faveur de la quadrithérapie avec une médiane de PFS 2 de 18,9 mois vs 16,2 mois (HR 0,69,  $p < 0,001$ ). Ce bénéfice était surtout obtenu par la différence en PFS de première ligne (12 vs 9,9 mois, HR 0,73,  $p < 0,001$ ) avec un taux de réponse également amélioré en première ligne (61 % vs 50 %,  $p = 0,005$ ). L'accession en deuxième ligne était de 86 % dans le bras contrôle contre 74 % dans le bras quadrithérapie, et des médianes de SSP identiques de 5,5 vs 6 mois respectivement.

Au final, les données de TRIBE 2, bien qu'encore incomplètes (40 % des événements de survie globale) confirment la faisabilité et





l'efficacité de la quadrithérapie par FOLFOXIRI-bevacizumab en première ligne dans le CCRM. Celle-ci apparaît un standard chez les patients IP OMS 0, et tout particulièrement RAS ou BRAF mutés et/ou côlon droit. De plus les données de TRIBE2 devraient balayer les craintes de ceux redoutant de ne pouvoir effectuer une stratégie TML avec une telle première ligne.

## CCRM RAS WT, trithérapie - panitumumab en première ligne, des taux de réponse impressionnants : résultats actualisés de l'étude VOLFI

Geissler M. et al., abstract 453PD, ESMO 2018

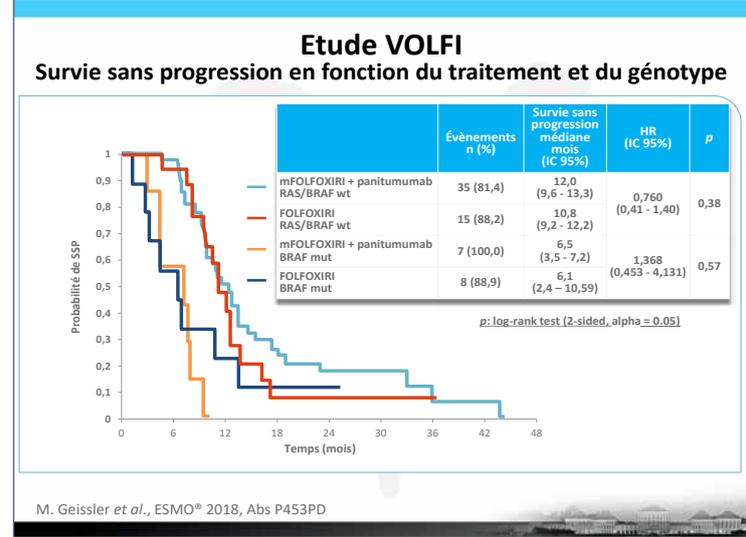
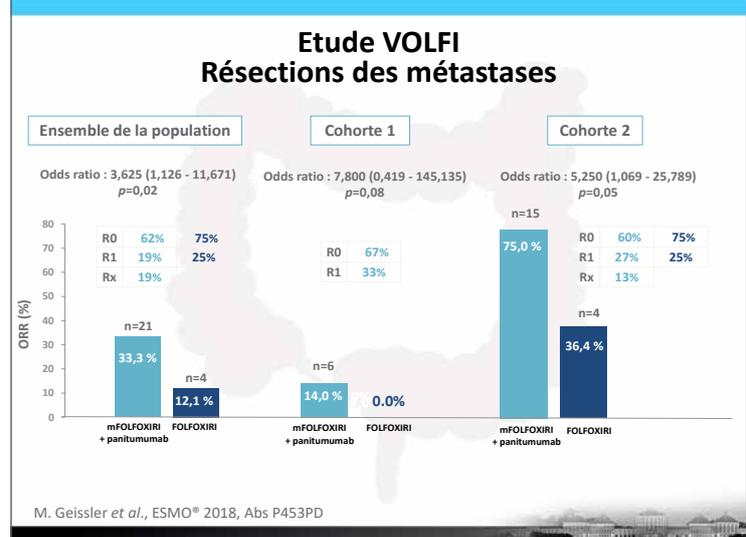
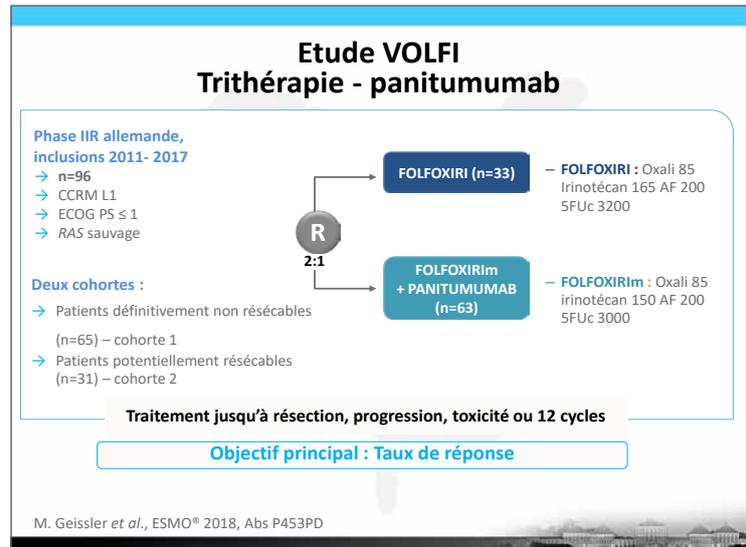
A ce jour, la seule phase III publiée évaluant l'intérêt d'une trithérapie plus thérapie ciblée (traitement dit 3+1) en première ligne du cancer colorectal métastatique demeure l'essai TRIBE du GONO avec le succès de l'association FOLFOXIRI-bevacizumab (Loupakis, NEJM 2014). Du côté des anti-EGFR, plusieurs phases II ont évalué de tels schémas mais avec de faibles effectifs.

L'essai VOLFI de l'intergroupe allemand AIO a comparé dans une phase II randomisée le FOLFOXIRI historique (oxali 85, irinotécan 165, 5FU pas de bolus et continu 3200) à un FOLFOXIRI modifié (irinotécan 150, 5FUc 3000) avec panitumumab (6 mg/kg) chez des patients avec tumeur (K)RAS WT et maladie métastatique non résecable. L'objectif principal de cet essai était le taux de réponse (non centralisé) et la randomisation se faisait 2 vs 1 dans le bras expérimental.

Dans cette étude aux nombreux amendements (passage au RAS, baisse de dose de l'irinotécan) les inclusions furent longues de 2011 à 2017 et relativement limitées : 86 malades sur 21 centres. L'étude est positive en faveur du bras FOLFOXIRI-pani avec un bénéfice net de taux de réponse : 86 % vs 61 % (OR 3,9  $p=0,0096$ ). Ce bénéfice était plus marqué sur les côlons gauches (90 % vs 68 %  $p=0,02$ ) et demeurait numériquement (mais pas statistiquement vu les faibles effectifs) pertinents sur les côlons droits (70% vs 37%) RAS et BRAF WT (86 vs 64 %) et BRAF mutés (86 % vs 22 %). Comme dans TRIBE le bénéfice n'était également pas significatif en cas de CT adjuvante.

En termes de résection secondaire, le traitement expérimental doublait le taux de résection (24% vs 12%) et tout particulièrement dans la sous cohorte 2 de patients potentiellement opérables à l'inclusion (75 % vs 36 %,  $p=0.05$ ).

De façon surprenante, aucun bénéfice de médiane de survie sans progression n'était enregistré (10,5 vs 10,8 mois). Cette absence





de différence persistait dans les différentes sous populations (RAS-BRAF sauvages, BRAF muté, cohortes de résecabilité 1 et 2).

En conclusion, malgré un effectif limité et une toxicité non négligeable nécessitant des doses adaptées, le FOLFOLFOXORI-panitumumab, et ses taux de réponses impression-

nants, apparaissent comme un traitement de choix dans une optique de recherche de résecabilité secondaire. Nous restons dans l'attente des chiffres de survie globale toujours non communiqués à ce jour.

## METHEP2 : efficacité confirmée de la trichimiothérapie + thérapie ciblée

**METHEP2, étude française PRODIGE 14, comparait une bi à une trichimiothérapie, couplée dans tous les cas à une biothérapie (bevacizumab si KRAS muté, cetuximab si WT).**

L'objectif principal, le taux de résection R0/R1 des MH n'a pas été atteint malgré l'inclusion de 256 patients, passant de 48,4 % (biCT) à 56,4 % (triCT) ( $p=0.17$ ).

La médiane de SG passait de 37,6 mois à 42,9 mois (HR 0,8, 0,56 - 1,16).

Chez les patients traités par TriCT-cetuximab, les médianes de SSP et SG étaient de 12,8 et 43,6 mois avec un taux de réponse de 78,4 %, permettant un taux de résecabilité de 56,2 %.

Chez les patients traités par TriCT bevacizumab les médianes de SSP et SG étaient de 10,7 et 34,2 mois avec un taux de réponse de 56 %, permettant un taux de résecabilité de 47,6 %.

Ces deux groupes n'étaient pas comparables car non randomisés et différents dans leur statut RAS.

**Au total, cette étude conforte la faisabilité de la TRiCT + antiEGFR (celle de la trichimio + Beva étant maintenant bien établie) chez des patients sélectionnées et en bon état général permettant dans ce cas d'obtenir des taux de réponse élevés, particulièrement souhaitables en cas de projet de résecabilité secondaire des MH.**

## CCRM RAS WT : faut-il réutiliser les anti-EGFR après échec et période de latence ?

### Résultats de l'étude CRICKET

Rossini D. et al., abstract 12007, ASCO 2018

**Le rechallenge d'une drogue correspond à sa réintroduction après un temps de latence faisant suite à une progression tumorale sous cette drogue. Il faut le distinguer de la réintroduction qui correspond à la reprise d'une drogue arrêtée alors qu'il n'y avait pas de résistance acquise à celle-ci.**

**L'étude CRICKET testait le rechallenge par irinotecan + cetuximab chez des patients RAS/BRAF non mutés, tous traités par irinotecan ou FOLFIRI + cetuximab en première ligne puis par FOLFOX+ bevacizumab en 2<sup>ème</sup> ligne.**

Tous les patients avaient progressé dans les 4 semaines suivant leur dernière injection de cetuximab lors de la première ligne et étaient suivis par biopsie liquide à la recherche de mutation RAS et BRAF lors du rechallenge.

L'objectif principal était le taux de réponse et au moins 4

réponses étaient nécessaires sur les 27 sujets à inclure.

Au total 28 pts ont été inclus dans 9 centres appartenant au groupe italien GONO, 43 % des patients étaient mutés RAS au moment du rechallenge. Six réponses étaient observées ainsi que 9 stabilisations permettant un taux de contrôle de la maladie de 54%. Aucun des répondeurs n'était muté RAS. La PFS des mutés était inférieure à celle des non mutés (1,9 vs 4 mois). Il en allait de même pour la survie globale (5,2 vs 12,5 mois).

Cette étude représente donc la deuxième validation prospective du concept de rechallenge avec des résultats très proches de ceux rapportés par les japonais (étude JACCRO CC08) et même des taux de réponse meilleurs.

**Le monitoring sanguin des mutations paraît indispensable pour sélectionner les patients à même de bénéficier du rechallenge. Le principal défi va être de rendre cette tech-**



nique accessible à tous pour faire un bond vers cette médecine à la carte dont rêvent oncologues et patients...

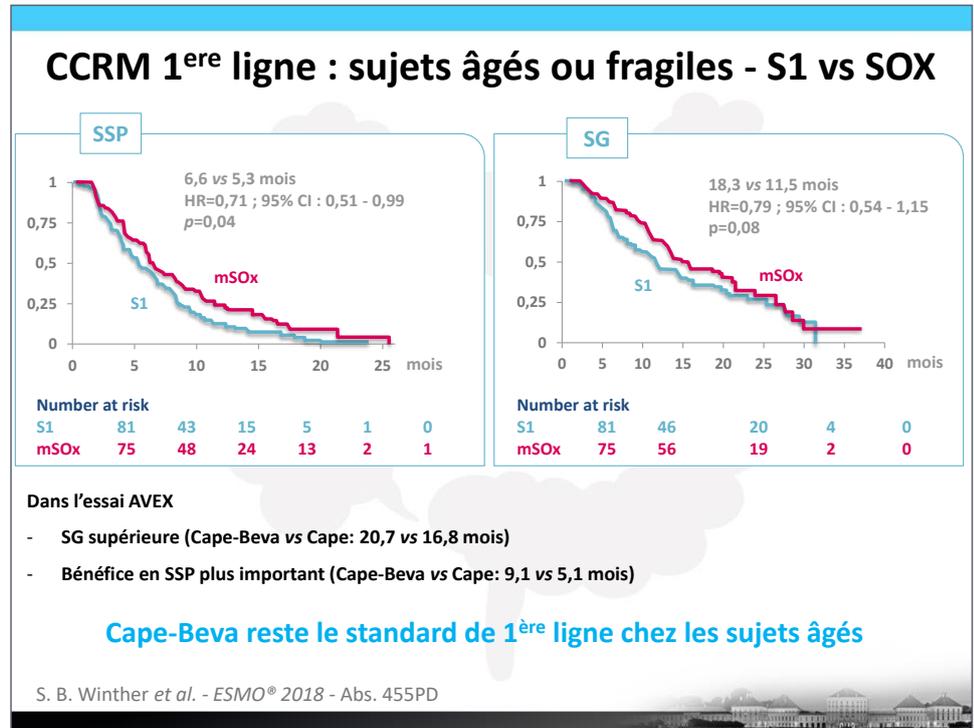
## CCRM du sujet âgé : la bichimiothérapie S-1 + oxaliplatine fait mieux que le S-1 seul mais ne convainc pas

Winther SB. et al., abstract 455PD, ESMO 2018

Cette étude scandinave de phase 2 randomisée a comparé le S-1 seul (30 mg/m<sup>2</sup> X 2/j) ou associé (à dose réduite: 20 mg/m<sup>2</sup> X 2/j) à l'oxaliplatine (mSOX) chez 160 patients âgés de 70 ans et plus, PS 0-2 et non candidats à une bi-chimiothérapie à pleine dose. En cas de progression, les patients recevaient de l'irinotecan en monothérapie dans le bras S-1 et associé au S-1 dans le bras mSOX. Du bevacizumab était associé à la chimiothérapie chez 28 % des patients de l'étude.

Dans cette population fragile (PS 2: 19 %, âge médian : 78 ans), la toxicité était globalement plus importante dans le bras S-1, notamment concernant la diarrhée, les vomissements et la fatigue, ce qui est facilement expliqué par la dose de S-1 plus élevée dans le bras monochimiothérapie.

L'objectif principal était atteint avec une amélioration significative de la survie sans progression dans le bras mSOX (6,6 mois vs 5,3 mois ; p=0,04), cependant sans



bénéfice de survie globale.

On notera d'ailleurs dans cette étude des survies globales très inférieures à celles obtenues dans l'étude AVEX où le bénéfice en survie sans progression était nettement plus important dans le bras Capecitabine-Bevacizumab (9,1 mois vs 5,1 mois).

Les résultats de cette étude ne suscitent donc pas un engouement majeur, ce d'autant que le S-1 n'est pas disponible en Occident.

L'association cape-beva reste donc le standard en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique des sujets âgés dans notre pays.

## CCRM MSI+ : l'immunothérapie dès la première ligne, une option de choix

Lenz HJ. et al., abstract LBA18, ESMO 2018

L'efficacité des Ac anti-PD1 dans le traitement des CCRM+ MSI a été précocement démontrée. L'association anti-PD1 et anti-CTLA4 a également démontrée son efficacité, initialement dans le mélanome, au prix d'une toxicité majorée par rapport à une monothérapie anti-PD1 seule.

Dans le CCRM+ MSI l'association Nivolumab (Ac anti-PD1) + Ipilimumab (Ac anti-CTLA4) a été testée en phase II après la 2<sup>ème</sup> ligne (2<sup>ème</sup> cohorte de l'étude Checkmate 142) et apportait des résultats très encourageants avec un taux de réponse de 55 % et un taux de contrôle de la maladie de 80 % (1). A l'ESMO 2018 ce sont les résultats de la 3<sup>ème</sup> cohorte de l'étude Checkmate 142 qui ont été communiqués.



Cette cohorte évaluait l'efficacité de l'association Nivo (à une dose standard de 3 mg/kg/2 semaines) + Ipi (à une faible dose : 1 mg/kg/6 semaines) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de cancer colorectal métastatique MSI+.

45 malades ont été inclus, d'âge moyen 66 ans, dont 58% avec une expression PDL1 < 1% (27 % ≥ 1 % et 16 ND)

Après un suivi médian de 13,8 mois, le taux de réponse tumoral était élevé : 60 % (dont 7 % de réponse complète) et le taux de contrôle de la maladie de 84 %. La médiane de durée de réponse n'était pas atteinte et chez les répondeurs 3/4 d'entre eux avaient une durée de réponse de plus de 6 mois.

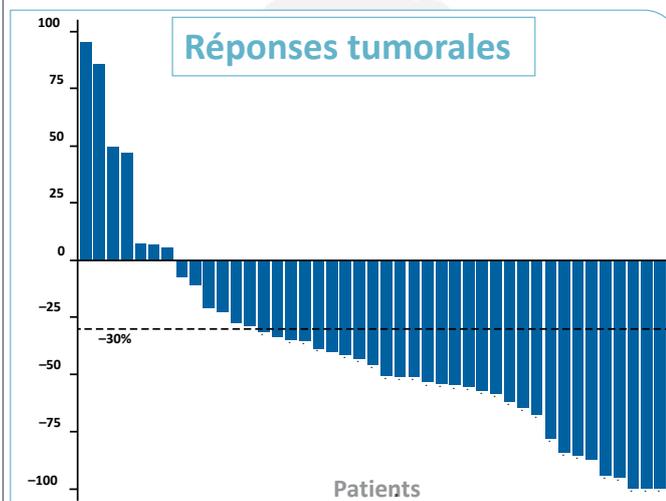
En termes de survie, les médianes de survie (sans progression ou globale) n'étaient pas atteintes, et les taux à 1 an étaient respectivement 77 et 83 %.

En termes de tolérance, le profil était globalement similaire à celui observé sous nivo seul avec 78 % d'effets secondaires de tous grades (dominés par : prurit, hypothyroïdie, asthénie, arthralgies, nausées et rash) et 16 % de grade 3 ou 4. On note cependant un décès potentiellement toxique.

**Ces résultats sont donc très encourageants. Ils confirment l'efficacité remarquable des inhibiteurs des checkpoints immunitaires dans le traitement des CCRM+ MSI. Le positionnement de ce traitement « sans chimiothérapie » dès la 1<sup>ère</sup> ligne devra cependant être confirmé au-delà de cette étude de phase 2 (45 malades). L'étude de phase III Keynote 177 (pembro vs chimio en 1<sup>ère</sup> ligne) en cours contribuera également à apporter une réponse.**

1. Overman et al., J. Clin. Oncol., 2018, 36 : 773 - 779.

## Checkmate 142 : Immunothérapie CCRM+ MSI L1 Nivo + Ipi



- 🕒 Suivi médian : 13,8 mois
- RO : 60% (dont RC 7%)
- SD : 24%
- PD : 13%
- ND : 2%

Délai médian de réponse : 2,6 mois  
Durée de réponse : NA  
Répondeurs : 74 % ≥ 6 mois

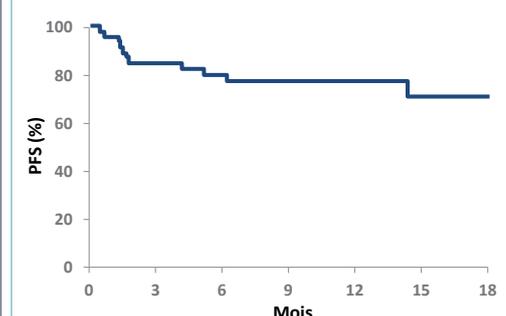
→ Indépendant du statut PD-L1, du statut RAS et de l'existence d'un Lynch

H.J. Lenz et al. - ESMO® 2018 - Abs. LBA18

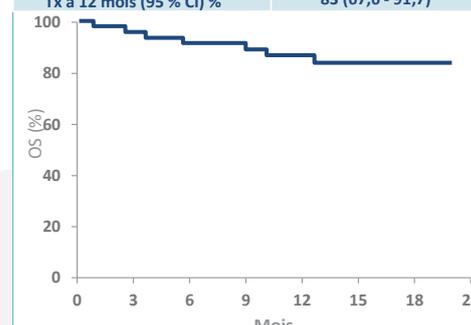
## Checkmate 142 : Immunothérapie CCRM+ MSI L1 Nivo + Ipi

🕒 Résultats de survie (Suivi médian : 13,8 mois)

PFS	NIVO3 (Q2W) + IPI1 (Q6W) N=45
Médiane PFS, mois (95, CI)	NR (14,1 - NE)
Tx à 9 mois (95 % CI), %	77 (62,0 - 87,2)
Tx à 12 mois (95 % CI) %	77 (62,0 - 87,2)



OS	NIVO3 (Q2W) + IPI1 (Q6W) N=45
Médiane OS, mois (95, CI)	NR (NE)
Tx à 9 mois (95 % CI), %	89 (74,9 - 95,1)
Tx à 12 mois (95 % CI) %	83 (67,6 - 91,7)



H.J. Lenz et al. - ESMO® 2018 - Abs. LBA18



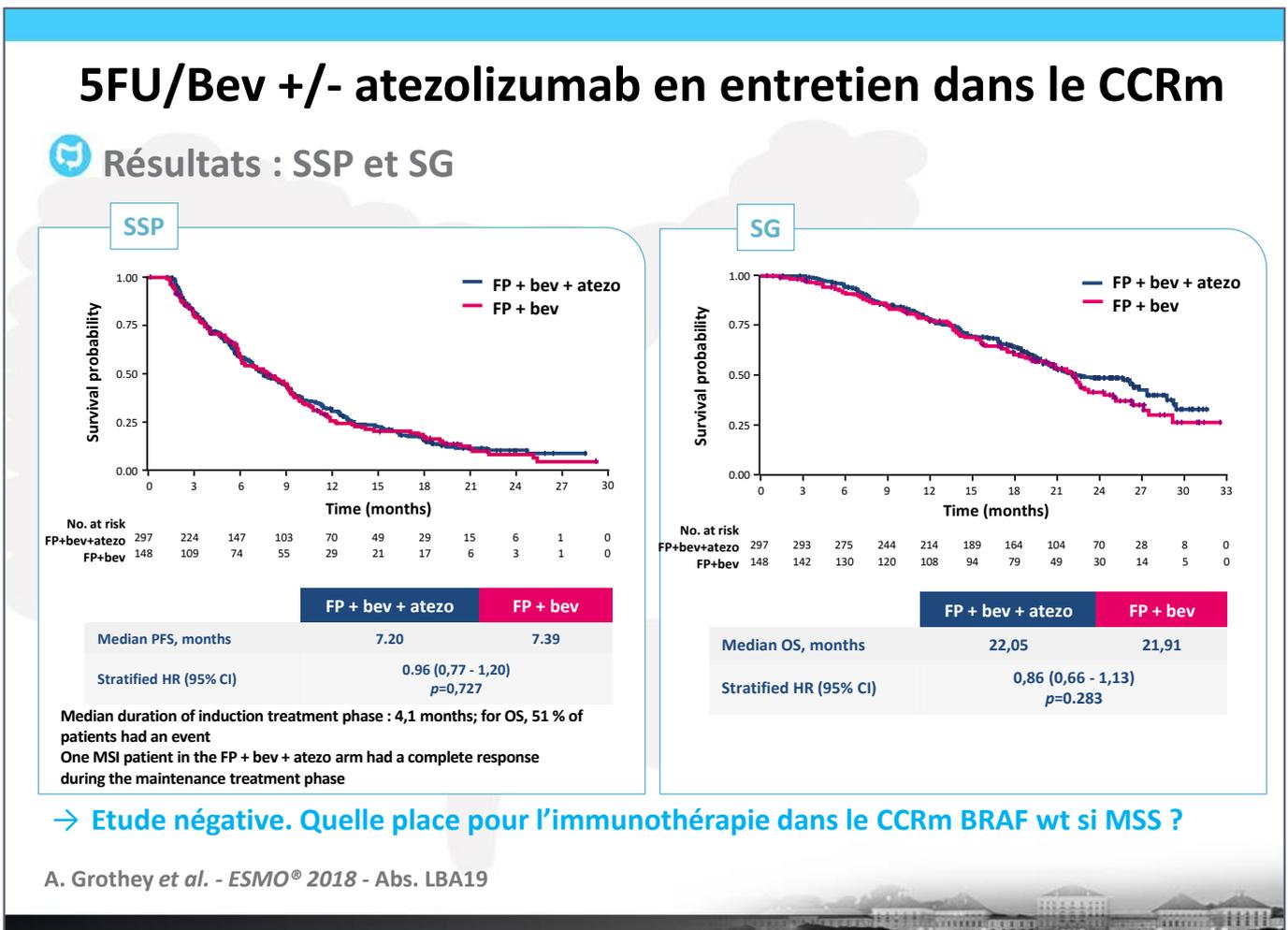
## CCRM+ : les débuts ratés de l'immunothérapie par atezolizumab en entretien

Grothey A. et al., abstract LBA19, ESMO 2018

Si l'association LV5FU + Bevacizumab (BV) a démontré son intérêt en schéma d'entretien en cas de réponse / stabilité après une première ligne de chimiothérapie (CT) dans le cancer colorectal métastatique (CCRM) non résecable, la place de l'immunothérapie dans cette situation n'est pas connue.

Dans ce contexte, l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'association 5FU/BV +/- atezolizumab (antiPDL1) après réponse / stabilité à une L1 par FOLFOX/BV (8 cycles ou 6 cycles plus 2 cycles de 5FU/BV) chez les patients BRAF WT inclus dans la cohorte 2 de l'étude multibras MODUL.

L'hypothèse était une différence de survie sans progression (SSP) entre les 2 bras avec un HR à 0,65.



Un total de 445 patients a été randomisé en 2 / 1, soit 148 dans le bras 5FU/BV et 297 dans le bras 5FU/BV/atezolizumab. Les caractéristiques des patients étaient équilibrées avec 7 (2 %) de MSI-H sur l'ensemble de la population. Avec un suivi de 18,7 mois, l'étude est négative sans différence en SSP (HR 0,72) et survie globale (HR 0,86) entre les 2 bras. Le profil de toxicités était celui attendu.

Après une CT d'induction par FOLFOX / BV, l'association 5FU / BV demeure le traitement d'entretien lorsque celui est envisagé. En revanche, l'intérêt des antiPD1 / PDL1 dans cette indication et dans le CCRM MSS d'une manière plus générale reste à déterminer.



## Comparaison d'efficacité des anti-EGFR selon exposition préalable au bevacizumab : analyse poolée des études ASPECCT et WJOG6510G

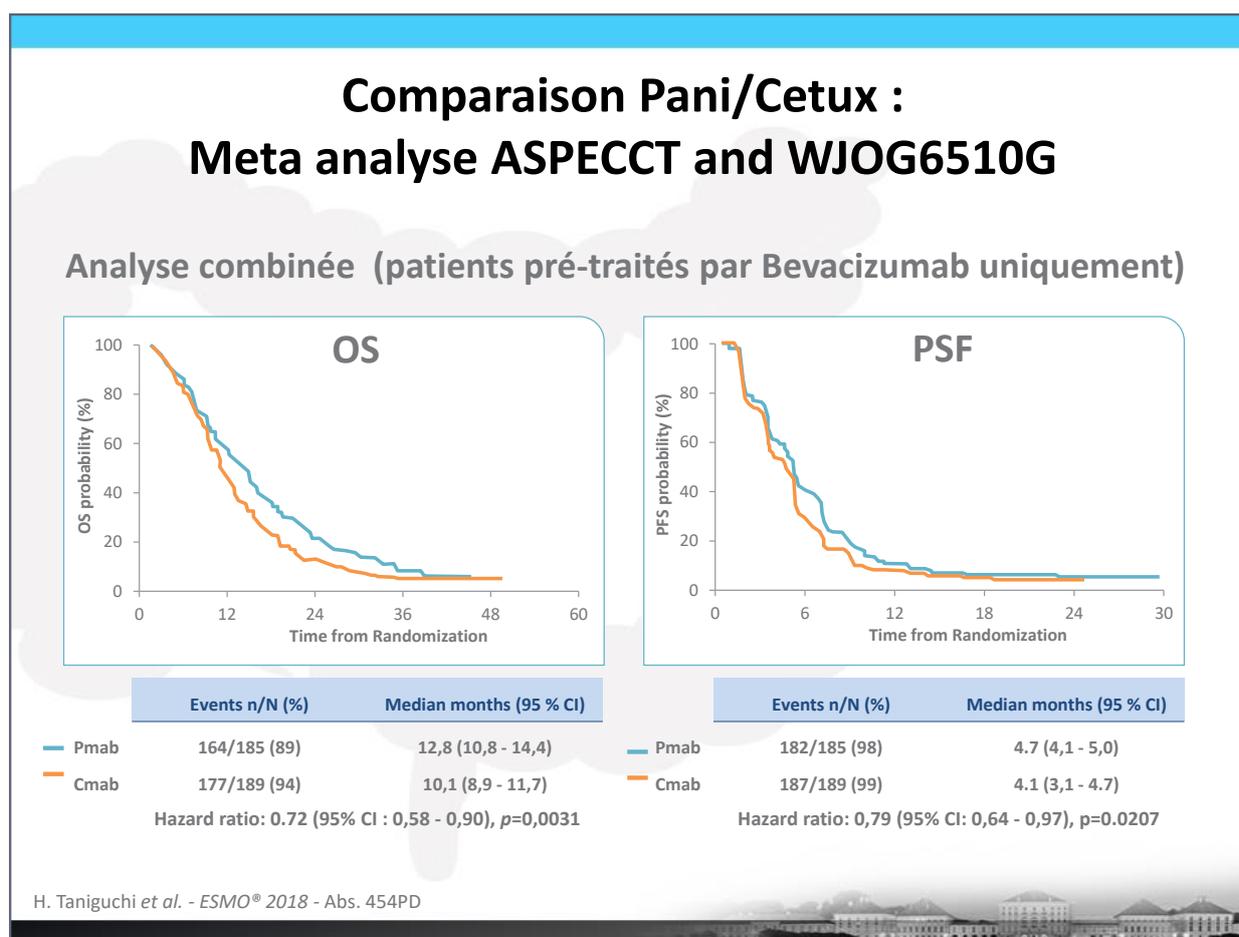
Taniguchi H. et al., abstract A454PD, ESMO 2018

L'étude de phase III ASPECCT avait démontré la non-infériorité du panitumumab par rapport au cetuximab chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique (CCRM) chimiorésistant (5FU, oxaliplatine et irinotecan) KRAS exon 2 sauvage (1). Une deuxième publication avait rapporté les résultats finaux de l'étude ainsi que les résultats selon le grade d'hypomagnésémie et de toxicité cutanée induite par le traitement et l'administration ou non au préalable de bevacizumab (2). Parmi ceux-ci (25 % des patients), les patients traités par panitumumab avaient une meilleure survie que ceux traités par cetuximab.

DII a été présenté une analyse poolée de ces données avec celles de l'étude japonaise et WJOG6510G.

Cette dernière étude, non encore publiée, était une phase II randomisée, comparant chez 121 patients avec CCRM KRAS WT progressifs sous oxaliplatine et irinotécan, une chimiothérapie par irinotécan plus panitumumab versus le même traitement plus cetuximab. La quasi-totalité des patients (116 sur 121) avait été exposée au bevacizumab.

Les résultats confirment ceux d'ASPECCT avec un bénéfice significatif en survie globale (HR 0,72,  $p=0,003$ ) et en survie sans progression (HR 0,79  $p=0,02$ )



Il semble donc exister une meilleure efficacité de la séquence bevacizumab-panitumumab que de la séquence bevacizumab-cetuximab. Aucune explication physiopathologique ne peut être apportée dans l'immédiat laissant le prescripteur choisir seul son anti-EGFR préféré en troisième ligne

1. Price T et al., Lancet Oncol 2014 ;15 : 569e79.

2. Price T et al. Eur J Cancer. 2016 Nov;68:51-59.



## Cancer colorectal métastatique : est-il possible d'associer anti-angiogéniques et anti-EGFR ?

Hochster H. et al., abstract 3504, ASCO® 2018

Deux études déjà anciennes (PACCE et CAIRO 2) avaient conclu unanimement au manque d'intérêt voire au caractère délétère d'associer des anti-angiogéniques et des anti-EGFR dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique. Cependant l'étude DREAM (optimox 3) associant bevacizumab et gefitinib s'était révélée positive. Il faut cependant se rappeler que les études PACCE et CAIRO 2 n'avaient pu sélectionner les patients sur le statut RAS, ce facteur prédictif n'étant alors pas connu.

L'étude 7208 a randomisé en 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique 102 patients avec CCRM RAS sauvage en échec d'une première ligne par 5FU-Oxaliplatine et bevacizumab, en deux bras :

- Irinotecan (180 mg/m<sup>2</sup>) + cetuximab (500 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines),
- Irinotecan (180 mg/m<sup>2</sup>) + cetuximab (500 mg/m<sup>2</sup>) + ramucirumab (8 mg/kg) toutes les deux semaines

Après 35 patients une modification de doses a été adoptée: 150 mg/m<sup>2</sup> pour l'irinotecan, 400 mg/m<sup>2</sup> pour le Cetuximab et 6 mg/kg Ramucirumab.

L'étude se révèle positive pour son objectif principal représenté par la survie sans progression (HR à 0,75). La survie globale est identique dans les deux bras à 20,5 mois (à partir du début de la 2<sup>ème</sup> ligne) et l'association semble tout-à-fait faisable sur sur-toxicité après l'adaptation de dose.

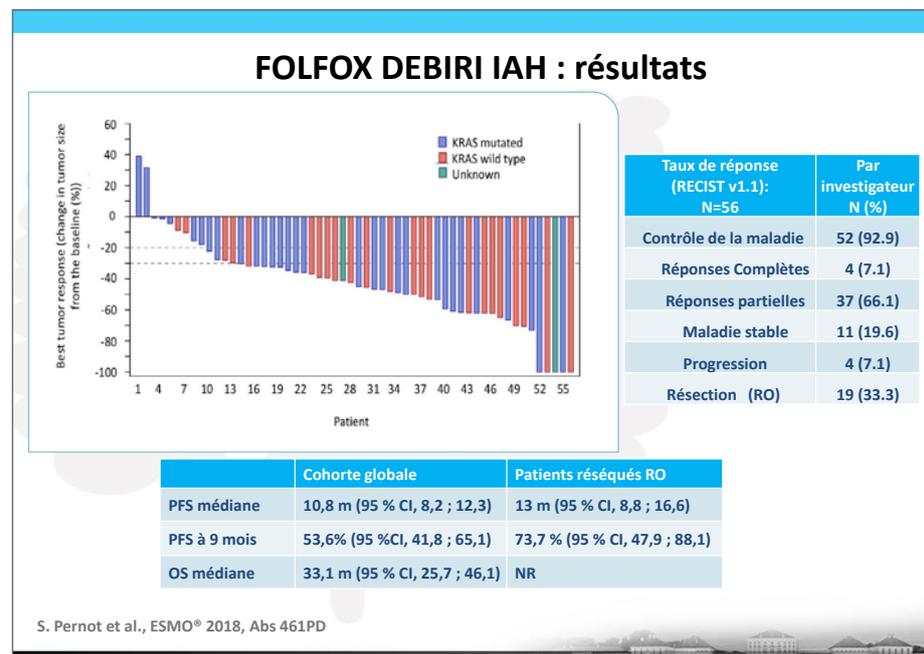
Il semble donc possible d'associer le Cetuximab et le Ramucirumab en cas de CCRM RAS sauvage au moins en deuxième ligne ce qui permettrait d'introduire les anti-EGFR tôt dans la stratégie sans interrompre la pression anti-angiogénique. Une piste ouverte qui nécessite d'autres explorations.

## CCRM et traitement intra-artériel hépatique : association FOLFOX - DEBIRI en 1<sup>ère</sup> ligne

Pernot et al., abstract 461 PD, ESMO 2018

La chimio-embolisation avec des particules chargées à l'irinotécan (DEBIRI) a permis dans une petite étude de phase III d'augmenter la survie globale en n<sup>ième</sup> ligne du CCRM. Il a été proposé de tester cette thérapeutique en combinaison à une chimiothérapie type FOLFOX en première ligne du CCRM et ce, sans thérapeutique ciblée associée et quel que soit le statut RAS à l'inclusion.

L'objectif principal de cette étude de phase III était le taux de survie sans progression à 9 mois (hypothèse statistique de 75 %). Les patients traités devaient avoir une maladie métastatique





essentiellement hépatique (< 60 % du parenchyme atteint) et un indice de performance 0-1. Ils recevaient 5 cures de FOLFOX et 4 chimioembolisations au DEBIRI.

Au total, sur les 56 patients inclus, le taux de réponse était de 73 % dont 7 % de RC, la médiane de survie sans progression de 10,8 mois et de survie globale de 33 mois. L'étude était négative puisque le taux de SSP à 9 mois n'était que de 54 % mais un tiers des malades (19 sur 56) a pu être opéré de ses métastases hépatiques avec, dans ce cas, une médiane de SSP de 13 mois et une médiane de SG non atteinte. La réponse tumorale était

indépendante du statut RAS.

La toxicité du traitement était acceptable, avec 10% de neutropénie grade 4 (fébrile 3,5 %) 12 % de diarrhée grade 3.

**En conclusion, même si l'étude est négative en raison d'un seuil d'objectif principal trop élevé (jamais atteint en première ligne en phase III), la faisabilité reste bonne. L'avenir de la chimiothérapie intra-artérielle en première ligne reposera donc peut-être plutôt sur les données de l'essai OSCAR actuellement en cours.**

## CANCER DU RECTUM

### Traitement néoadjuvant, résultats définitifs de l'étude PETACC6 : pas de place pour l'oxaliplatine

Schmoll HJ. et al., abstract 3505, ASCO 2018

L'étude PETACC6 comparait les séquences de traitement suivantes chez les patients atteints de cancer du rectum T3-T4 et/ou N+ sur le bilan initial :

- CapeOx / radiothérapie puis chirurgie TME puis CapeOx adjuvant 6 cycles
- ou le standard capecitabine / radiothérapie puis chirurgie TME puis Capecitabine adjuvant 6 cycles.

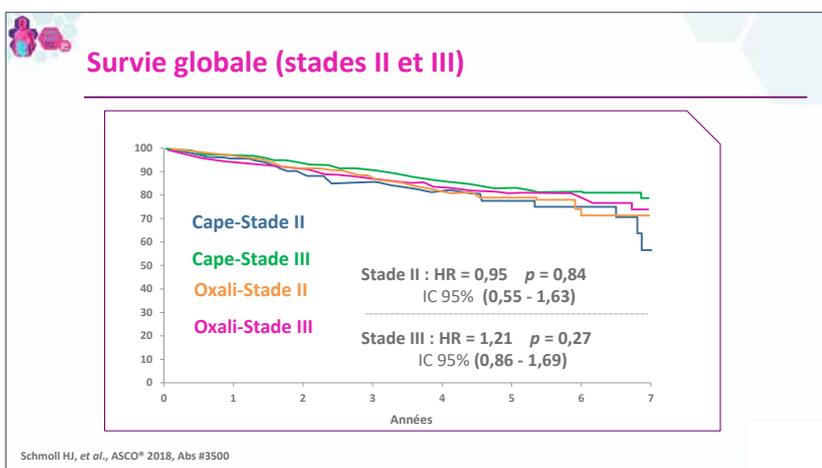
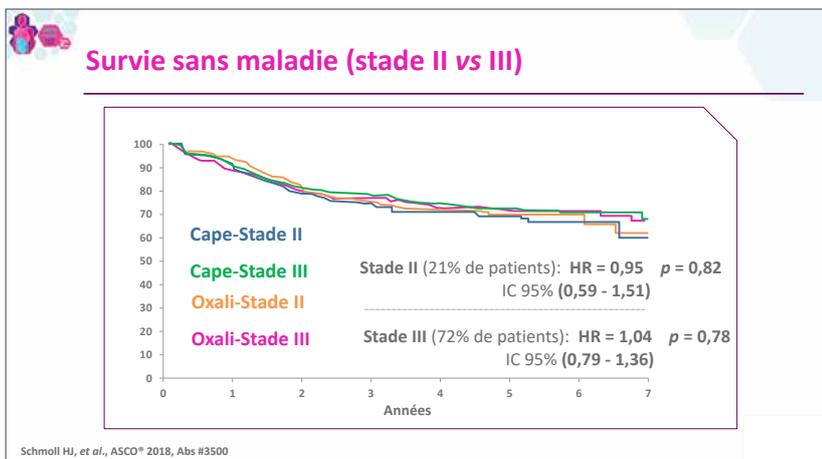
Les résultats définitifs de ce grand essai européen ayant inclus 1094 patients sont négatifs.

L'ajout d'oxaliplatine durant la radiothérapie et après la chirurgie en situation adjuvante n'améliorait pas :

- le risque de rechute locale
- de rechute à distance
- la survie sans rechute ou la survie globale
- les survies sans rechute à 5 ans étaient de 77 et 78 % ce qui est plutôt mieux que les chiffres habituellement observés dans cette population de patients.

Après cinq essais ayant évalué l'addition d'oxaliplatine à une fluoropyrimidine chez les patients atteints de cancers rectaux non métastatiques dont quatre sont

complètement négatifs, nous pouvons considérer le chapitre clos et l'absence d'intérêt de cette molécule dans cette situation.





## Traitement néoadjuvant : pourrait-on se passer de radiothérapie ? Résultats définitifs de l'étude FOWARC

Deng Y. et al., abstract 3502, ASCO 2018

Dans l'étude Fowarc, étude chinoise randomisée à trois bras et presque 500 patients, dont les résultats préliminaires ont été publiés dans JCO en 2016 (Deng Y. et al.), il s'agissait de comparer trois schémas de traitement néoadjuvant de cancer du rectum : un bras contrôle avec LV5FU2 et RT, un bras FOLFOX et RT, et un bras audacieux avec FOLFOX seul sans radiothérapie.

En post-opératoire les patients recevaient la même CT qu'en néoadjuvant.

Les résultats de survie à 3 ans montrent l'absence de différence significative entre les trois bras, rendant le bras FOLFOX seul particulièrement séduisant.

En Europe l'essai « RAPIDO » est en cours comparant en néoadjuvant une RT de 5x5 gy suivie d'une chimiothérapie par puis FOLFOX à une ARCC classique, et prochainement en France débutera l'essai NORAD comparant une CT néoadjuvante seule à une ARCC néoadjuvante.

## Traitement néoadjuvant des cancers du rectum à haut risque : quel est l'intérêt des anti-angiogéniques (essai GEMCAD)

Fernandes-Martos C. et al., abstract 3518, ASCO 2018

La grande peur dans l'utilisation d'anti-angiogéniques dans le traitement néoadjuvant du cancer du rectum est le risque majoré de complications post-opératoires. Une étude espagnole de phase II randomisée (étude GEMCAD) a évalué l'intérêt d'une CT première par FOLFOX plus ou moins aflibercept avant radiochimiothérapie type Cape50 puis chirurgie pour des cancers du rectum à haut risque.

Les cancers à haut risque étaient sélectionnés comme tumeur du 1/3 inférieur et moyen classés en IRM mrT3-4/N2. La randomisation était 2/1 en faveur de l'aflibercept et 180 patients ont été inclus.

L'objectif principal, le taux de réponse complète pathologique était de 21 % versus 14 % en faveur du bras aflibercept, soit un  $p=0,19$  rentrant dans les hypothèses statistiques des auteurs. La toxicité grade 3-4 survenait plus souvent dans le bras expérimental (50 % vs 23 %,  $p=0,0003$ ) essentiellement en raison de l'hypertension (24% vs 2%). Le taux de résection R0 et le taux de complications grade 3-4 postopératoire semblaient identiques.

**Les auteurs concluent à des résultats prometteurs mais attendent leurs données de survie à 3 ans avant de poursuivre en phase III.**

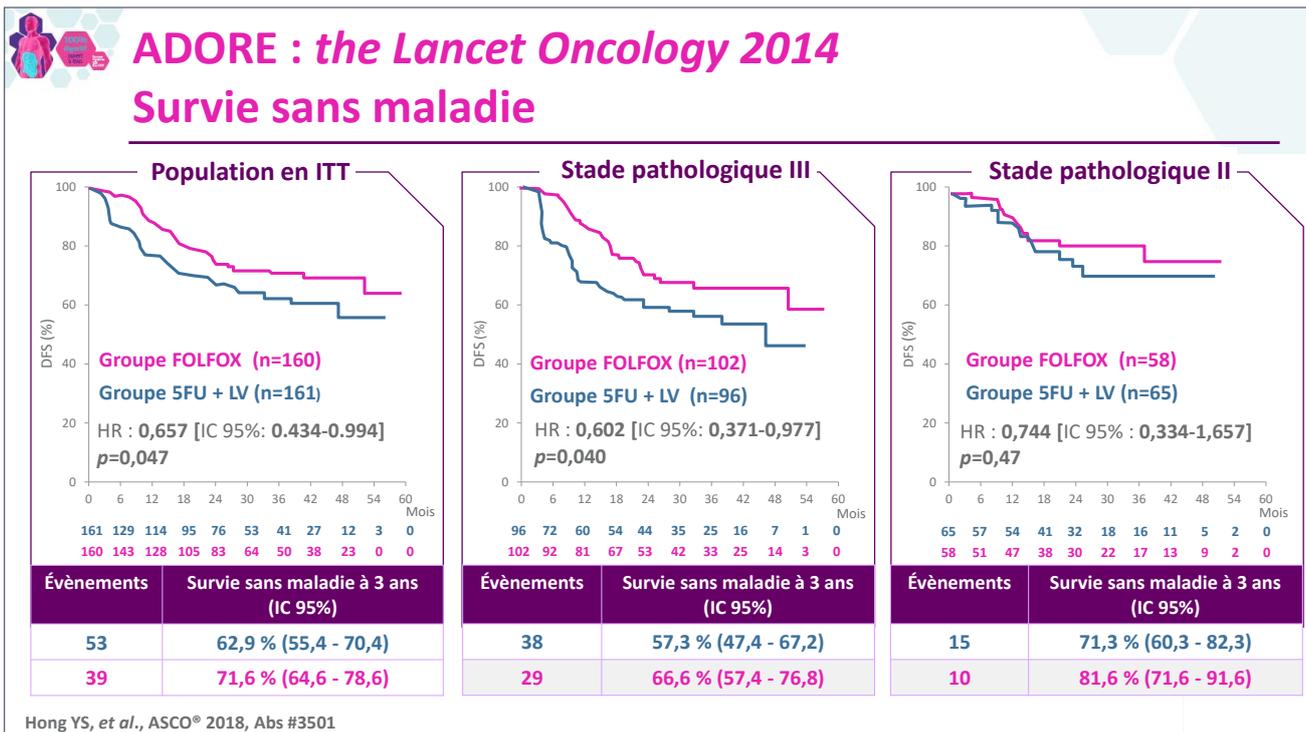
## Traitement adjuvant post-opératoire des cancers du rectum : résultats définitifs de l'étude ADORE

Hong YS. et al., abstract 3501, ASCO 2018

Dans l'étude Adore, déjà publiée dans le Lancet Oncol en 2014 (Hong YS. et al.), des patients opérés de cancer rectal après ARCC néoadjuvante et classés yp stades II ou III étaient randomisés pour la CT adjuvante entre un schéma obsolète de 5FU/AF mensuel ou un FOLFOX pendant 4 mois.

Cette vaste étude de phase II (321 patients) était positive sur son objectif principal avec une augmentation de la SSM à 3 ans de 62,9 à 71,6 % (HR 0,66,  $p=0,047$ ). Cette différence était significative dans les deux sous-groupes de patients de stades II et stades III.

Lors de cet ASCO 2018, les résultats à 6 ans ont été communiqués : le bénéfice en SSM persiste mais sans bénéfice net en SG qui toutefois est retrouvé chez les patients plus graves (ypN2 et mauvais répondeurs à l'ARCC).



## CANCER DE L'ANUS

### L'association paclitaxel - carboplatine : une nouvelle option de première ligne des cancers avancés du canal anal, résultats du premier essai randomisé interAACT

Rao S., abstract LBA21, ESMO 2018.

Les cancers avancés de l'anus restent une maladie relativement orpheline et de mauvais pronostic avec des médianes de survie globale avoisinant les 15-20 mois dans un paysage thérapeutique où le «standard» de première ligne reste une chimiothérapie par Cisplatine-5FU (CF) sur la base d'études rétrospectives non randomisées.

Cette étude de phase 2 internationale interAACT est la première étude randomisée dans cette situation. Elle a inclus 91 patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de l'anus métastatique ou localement avancé récidivant pour recevoir du CF ou une association Carboplatine-Paclitaxel (Carbo-Taxol) avec pour objectif principal d'améliorer le taux de réponse tumorale de 10%.

### Cancer anal avancé : Cisplatine - 5FU vs Carboplatine - Paclitaxel

Etude de phase 2 randomisée internationale interAACT

CE anus avancé RLR ou M+ L1 (n=91)

→ 5-FU Cisplatine\* (n=46)

→ Paclitaxel Carboplatine\*\* (n=45)

\* CDDP (60 mg/m<sup>2</sup>, J1 / 21j) + 5-FU (1000 mg/mq/24h, J1-4/21j)      RLR = récidive locorégionale

\*\* Carboplatine (AUC 5, J1 / 28j) + Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>, J1,8,15 / 28j)

**Facteurs de stratification:**

- PS 0-1 vs 2
- Extension de la maladie: RLR vs M+
- Statut VIH
- Région: UK / Aus / US / Europe

Objectif principal: Taux de réponse

Objectifs secondaires: SSP, SG, DCR, QdV

S. Rao et al. - ESMO® 2018 - Abs. LBA21

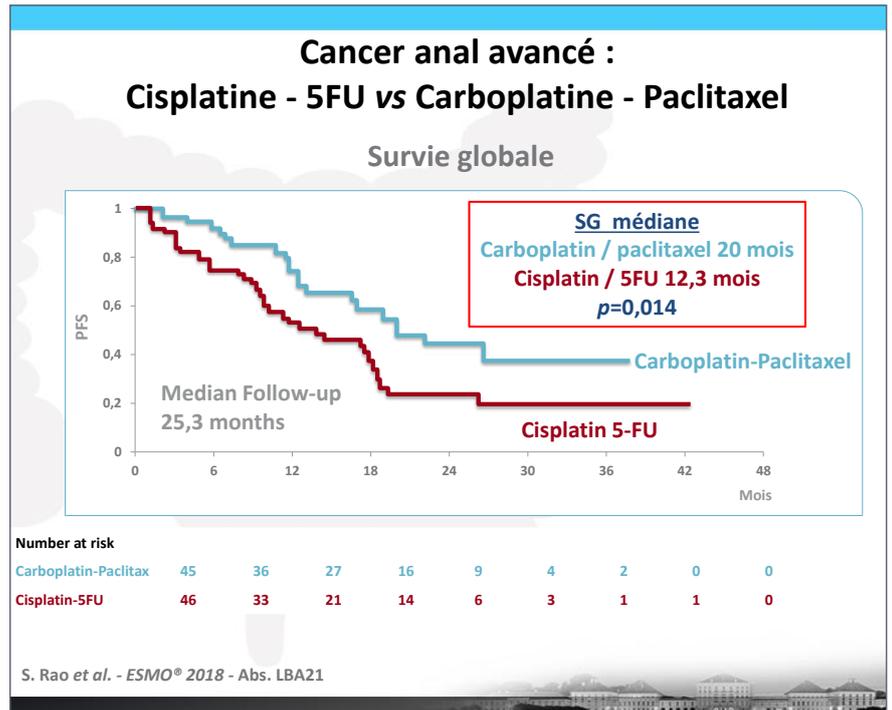


En termes de toxicité, le bras CF était associé à plus de diarrhée, nausée, mucite, fatigue, neutropénie fébrile et événement thromboembolique de grade  $\geq 3$  et, de manière plus globale, à plus d'effets indésirables sérieux (62 % vs 36 %) tandis que le Carbo-Taxol donnait plus de neuropathie périphérique.

En termes d'efficacité, l'objectif principal de l'étude n'était pas atteint puisque le taux de réponse objective était similaire dans les deux bras (59 % vs 57 % dans les bras Carbo-Taxol et CF respectivement). Bien que la différence ne soit pas significative, la survie sans progression était en faveur du Carbo-Taxol (8,1 mois vs 5,7 mois  $p=0,375$ ) et la survie globale était significativement meilleure dans le bras Carbo-Taxol (20 mois vs 12,3 mois  $p=0,014$ ) mais il faut souligner un nombre plus important de patients ayant eu accès à de l'immunothérapie en ligne ultérieure (24 % vs 6 %).

En conclusion, profitant d'un profil de tolérance plus favorable et d'une efficacité semblant supérieure, le Carbo-Taxol peut être considéré comme une nouvelle option thérapeutique de première ligne des cancers de l'anus avancés.

On rappellera cependant les résultats a priori meilleurs de l'essai de phase 2 français Epitopes HPV02, récemment publiés dans le Lancet Oncology, rapportant avec le DCF chez 66 patients un taux de réponse impressionnant de 86 % (dont 44 % de réponse complète !) et des médianes de survie sans progression et globale respectivement de 11 mois et non atteinte.



## TUMEURS NEUROENDOCRINES

### TNE du pancréas : efficacité de l'association temozolomide - capecitabine

Kunz P. et al., abstract 4004, ASCO 2018

Dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) du pancréas avancées, plusieurs traitements systémiques ont démontré leur efficacité : analogues de la somatostatine, sunitinib, everolimus et chimiothérapie ; cette dernière option étant préférentiellement envisagée en cas de maladie symptomatique, progressive et d'envahissement métastatique important. Parmi les différents schémas de chimiothérapie possibles, ceux à base de Temozolomide +/- Capecitabine sont désormais les plus largement utilisés depuis notamment la publication des résultats d'une phase 2 monobras (1).

Une nouvelle étude de phase 2, randomisée, américaine, a comparé l'association Temozolomide + Capecitabine (TEMCAP: Tem 200 mg/m<sup>2</sup> J10-J14 P.O. ; Cap 750 mg/m<sup>2</sup> x 2/j P.O. J1-J14) au Temozolomide seul (TEM: 200 mg/m<sup>2</sup> P.O., J1-J 5) chez 144 patients avec TNE pancréatique bien différencié de grade 1 ou 2, progressive, pré-traitée ou non. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP).



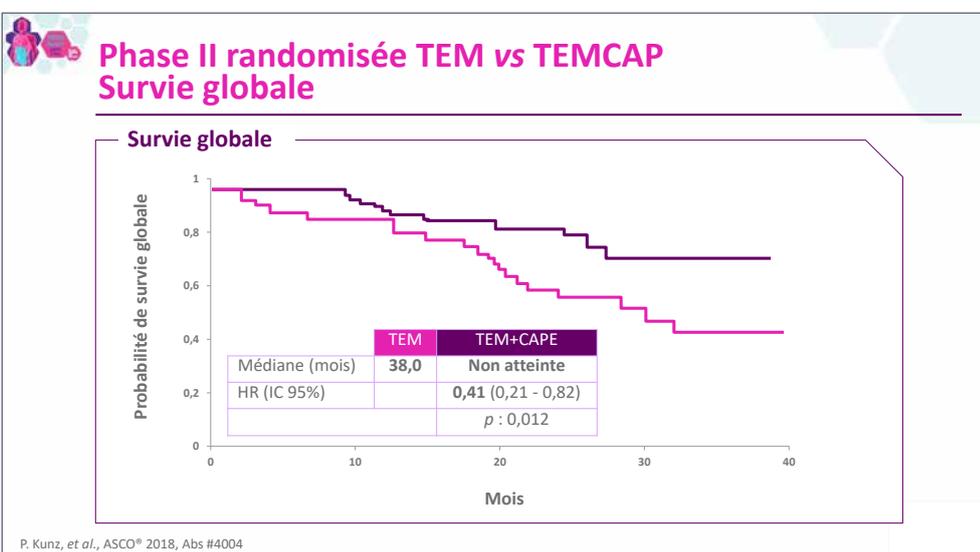
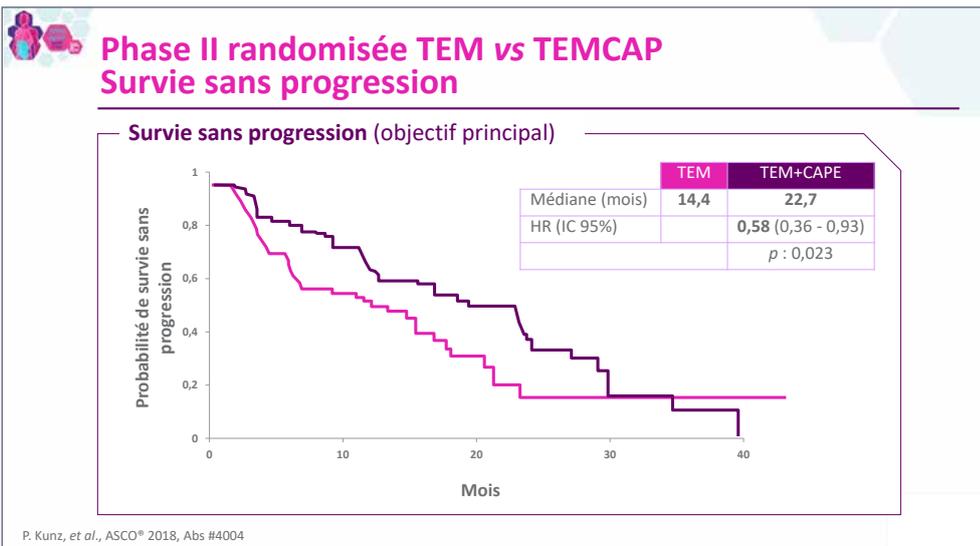
Environ 47 % des patients inclus avaient préalablement été traités par une thérapie ciblée (everolimus, sunitinib) et la moitié avait un traitement concomitant par analogue de la somatostatine.

L'étude est clairement positive, montrant une amélioration significative de la SSP avec l'association TEMCAP (22,7 vs 14,9 mois;  $p=0,023$ ), ainsi qu'une amélioration de la survie globale (non atteinte vs 38 mois;  $p=0,012$ ). Le bénéfice était observé quel que soit le grade 1 ou 2.

Les taux de réponse objective (33,3 vs 27,8 % ;  $p=0,47$ ) n'étaient, en revanche, pas différents entre les 2 groupes. De façon attendue, les toxicités hématologiques (neutropénie) et digestives (nausée, vomissement, diarrhée) était plus importantes sous TEMCAP mais restaient peu fréquentes et gérables.

**Cette étude vient confirmer l'association Temozolomide + Capecitabine comme un standard de chimiothérapie systémique des TNE pancréatiques.**

(1) Strosberg et al., Cancer 2011



## Débuts prudents de l'immunothérapie.

### Abstract 3080, ESMO 2018 et abstract 13090, ESMO 2018

Les études évaluant l'immunothérapie dans le traitement des TNE restent rares. L'étude de phase 1b KEYNOTE-028 multi-cohorte ( $n = 41$ ) avait évalué le pembrolizumab avec des résultats plutôt décevants. A l'ESMO 2018 ; 2 études consacrées à l'immunothérapie des TNE ont été présentées en session orale.

#### Abstract 13080, ESMO 2018

Une étude de phase 2 ouverte a évalué l'efficacité et la tolérance du Spartalizumab (PDR001), Ac anti-PD1, dans 3 cohortes de malades avec TNE bien différenciées de grade 1 ou 2 (pancréatique  $n = 33$ , intestinales  $n = 32$ , ou thoraciques  $n = 30$ ) et une cohorte de TNE gastro-entéro-pancréatique peu différenciées ( $n = 21$ ), ayant progressé sous traitements standards.

Seule la cohorte des TNE bien différenciées thoraciques béné-

ficiait d'un taux de réponse intéressant à 20 % (3 % pour la cohorte pancréas, nul pour les TNE intestinales et 5% pour les peu différenciées). Les taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 73 %, 58 %, 59 % et 19 %.

La tolérance au traitement était bonne, conforme à la classe des anti-PD1.

Des analyses de biomarqueurs réalisées en parallèle laissent penser que le profil tumoral PD-L1 et l'infiltration CD8 seraient



prédicatifs pour les TNE thoraciques et que l'expression TIM3 dans les cellules immunitaires serait un facteur péjoratif pour les peu différenciées.

## **Abstract 13090, ESMO 2018**

Une étude de phase 1b a évalué l'efficacité et la tolérance du JS001, Ac anti-PD1, chez 35 patients atteints de TNE non fonctionnelles de grade 2 et 3 (avec Ki67  $\geq$  10 %) ou peu différenciées en échec des traitements standards.

28 patients porteurs de TNE peu différenciées et 7 de TNE bien différenciées (dont 3 de grade 3) ont été inclus. Sur 33 malades évaluables, le taux de réponse était de 20 % (26 % en iRECIST) pour l'ensemble des patients, 28 % pour les TNE bien différenciées et 18 % pour les TNE peu différenciées. Ces taux attei-

gnaient 50 % pour les tumeurs avec expression de PD-L1  $\geq$  5 % et 10 % pour les PD-L1 « négatif ».

**Au total, il s'agit de résultats discordants expliqués par l'hétérogénéité des différentes TNE évaluées et le relatif faible nombre de patients mais prometteurs. Ces études objectivent d'authentiques cas de réponses tumorales chez des patients largement prétraités.**

**Les TNE thoraciques, les TNE bien différenciées de grade élevé et les TE peu différenciées semblent une piste à privilégier. L'évaluation de l'immunothérapie des TNE devra être poursuivie, en recherchant les meilleurs biomarqueurs qui permettraient de sélectionner ces tumeurs de profil très hétérogène.**

## **Lenvatinib dans les TNE bien différenciées grade G1/G2 : essai de phase 2 TALENT**

### **Capdevila J. et al., abstract 13070, ESMO 2018**

**L'étude TALENT est une étude de phase II randomisée dont l'objectif était de tester le lenvatinib (inhibiteur multikinase ciblant VEGFR1-3 ; FGFR 1-4) dans les TNE G1 / G2 avancées selon 2 populations : la cohorte A des TNE pancréatique (PanNETs) et la cohorte B des TNE gastrointestinales (GI-NETs).**

Les patients traités pour une PanNETs étaient inclus après progression sous everolimus ou sunitinib et pouvaient avoir reçu ou non un traitement antérieur par analogues et chimiothérapie (CT). Les patients traités pour une GI-NETs étaient inclus après progression sous analogues. Le lenvatinib était délivré à la dose de 24 mg/j et l'objectif principal était un taux de réponse objective  $\geq$  25 %.

Au total, 111 patients ont été inclus, soit 55 avec PanNETs et 56 GI-NETs, avec une majorité de G2 (70 %). Dans le groupe PanNETs, les patients avaient antérieurement reçu de l'everolimus dans 64 %, du sunitinib dans 24 %, la CT dans 31 % et des analogues dans 84 % des cas. Le taux de réponse objective (revue centralisée) était de 29,2 % sur l'ensemble de la population, 40,4 % pour les PanNETs et 18,5 % pour les GI-NETs. Une stabilité était observée dans 55,7% et 79,6 %, respectivement. La médiane de survie sans progression était respectivement de 14,2 dans les PanNETs et 17,6 mois dans le GI-NETs. Une toxicité de grade  $\geq$  3 a été observée dans 9,2 % (dont 1 décès toxique) et 10,2 %, respectivement.

**Le lenvatinib montre son efficacité dans les TNE prétraités. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer son positionnement dans l'arsenal thérapeutique.**





## GIST

## Les IPP diminuent d'efficacité du sunitinib

**Mir O., abstract 11538, ASCO 2018**

Le sunitinib est l'ITK de choix en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement des GIST avancées pré-traitées par imatinib. Il a été décrit une corrélation entre pharmacocinétique (PK) du sunitinib et son activité, ainsi que sa toxicité dans les GIST (1). Par ailleurs, des auteurs ont rapporté un effet délétère de la prise d'IPP sur l'efficacité du sunitinib dans les cancers du rein (2).

Dans cette étude française, 57 patients traités par sunitinib pour une GIST entre 2008-2017, dont 18 (32 %) recevaient un traitement concomitant par IPP, ont fait l'objet d'une analyse de la pharmacocinétique et de la réponse au traitement. La dose de sunitinib était de 50 mg/j 4 semaines sur 6 (n=38) ou 37,5 mg /j en continu (n=19).

La prise d'IPP était associée à une diminution significative de la dose absorbée (de 40 %), et de la biodisponibilité du sunitinib, avec pour conséquence une diminution significative de la survie sans progression (3 mois vs 7,7 mois,  $p=0,03$ ).

**En cas de prise concomitante d'IPP, la concentration plasmatique du sunitinib peut donc être diminuée avec un effet délétère sur son efficacité. Un arrêt des IPP ou une augmentation de la dose de sunitinib (en l'absence de toxicité limitante) doit être envisagée.**

(1) Houk et al., Cancer Chemother Pharmacol., 2010

(2) Ha J., Oncol Pharm Pract., 2015

## PHARMACOGÉNÉTIQUE

### Déficit en DPD

**Henricks L. et al., abstract O452, ESMO 2018**

A une époque frileuse où le moindre risque potentiel doit être prévenu, la détection d'un déficit en DPD, enzyme intervenant dans le métabolisme du 5FU et de la capécitabine, est plus que jamais à l'ordre du jour avant initiation d'une chimiothérapie.

Une étude prospective hollandaise incluant 1103 patients entre 2015 et 2017 recherchait de façon systématique 4 génotypes variant de DPD imposant des réductions de dose de 25 à 50 % selon des études précédentes (Meulendijks et al., Lancet Oncol. 2015).

Sur l'effectif inclus, 85 patients avaient des variants détectés de DPD et ont eu une politique de réduction préventive des dosages de 5FU/capécitabine. Un contrôle des taux de médi-

caments a montré une parfaite similitude des concentrations de médicaments obtenues dans la population de variants avec réduction de dose prédéfinie et dans la population standard.

**Enfin, un dépistage systématique des anomalies de DPD par génotypage semble faisable et éviter ainsi des toxicités graves.**

**En France, la circulaire de l'INCa du 18 décembre 2018 impose, avant toute prescription de 5FU/capécitabine, un dépistage standardisé par phénotypage (dosage de l'uracilémie) et réserve le génotypage (très spécifique mais moins sensible, surtout dans notre population plus hétérogène que la population hollandaise) au cas de phénotypage anormal.**



## LISTE DES ESSAIS CLINIQUES PROMUS OU COORDONNÉS PAR LA FFCD

■ En cours d'inclusions

■ En suivi (clos aux inclusions)

■ En projet

Données au 20/02/2019

TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	INFOS CENTRES
		NB SUJETS Prévus (Inclus)	
<b>OESOPHAGE</b>			
<b>PRODIGE 32 - ESOSTRATE 1 - FFCD 1401</b> Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'oesophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II - I II <i>Coordonnateur : Pr L. BEDENNE</i> <i>Co-Coordonnateurs : Pr E. DEUTSCH - Pr G. PIESSEN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgie systématique</li> </ul> versus <ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgie de recours en cas de récurrence locorégionale isolée opérable</li> </ul>	<u>CHU DIJON</u>  228 (105)  Avancement : 46 % Rythme : 3,0 inc./mois	Inscrits : 67 Ouverts : 42 Actifs : 29
<b>PRODIGE 62 - OESIRI</b> Étude de phase 2 multicentrique randomisée non-comparative du nal-IRI / 5fu versus paclitaxel comme traitement de deuxième ligne chez les patients atteints de carcinome de l'oesophage épidermoïde métastatique ou localement avancé Étude de phase II multicentrique <i>Coordonnateur : Pr D. TOUGERON</i> <i>Co-Coordonnateurs : Pr J. DESRAME - Pr A. ADENIS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nal-IRI + 5FU/LV</li> </ul> versus <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel</li> </ul>	<u>FFCD</u>  106 (0)  Avancement : 0 % Rythme : NA	Inscrits : 65 Ouverts : 33 Actifs : NA
<b>ESTOMAC</b>			
<b>PRODIGE 51 - FFCD 1601 - GASTFOX</b> Essai de phase 3 randomisé évaluant le folfox seul ou avec docetaxel (tfox) en 1 <sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes oeso-gastriques localement avancés ou métastatiques <i>Coordonnateur : Pr A. ZAANAN</i> <i>Co-Coordonnateurs : Dr E. SAMALIN - Pr C. LOUVET</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FOLFOX</li> </ul> versus <ul style="list-style-type: none"> <li>TFOX</li> </ul>	<u>FFCD</u>  506 (177)  Avancement : 34 % Rythme : 6,8 inc./mois	Inscrits : 123 Ouverts : 109 Actifs : 61
<b>PRODIGE 55 - SOCRATE - FFCD 1602</b> Seconde ligne de chimiothérapie avec Ramucirumab +/- paclitaxel chez le sujet âgé avec un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique <i>Coordonnateur : Pr A. LIÈVRE</i> <i>Co-Coordonnateurs : Dr E. FRANCOIS - Pr C. LOUVET</i>	<u>BRAS B</u> Groupe contrôle : Ramucirumab + Paclitaxel  <u>BRAS A</u> Groupe Expérimental : Ramucirumab	<u>FFCD</u>  112 (5)  Avancement : 4 % Rythme : 1,6 inc./mois	Inscrits : 83 Ouverts : 54 Actifs : 5



<p><b>PRODIGE 19</b></p> <p>Essai randomisé multicentrique évaluant l'intérêt d'une stratégie de chirurgie première vs chimiothérapie première dans les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes résécables</p> <p>Coordonnateur : Pr G. PIESSEN Co-Coordonnateur : Pr A. ADENIS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimiothérapie périopératoire par ECF versus</li> <li>• Chirurgie première suivie d'une chimiothérapie par ECF* en adjuvant</li> </ul>	<p><b>CHRU LILLE</b></p> <p>84 (84)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 1,8 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 59 Ouverts : 52 Actifs : 27</p>
<p><b>PRODIGE 59 - (FFCD 1707) - DURIGAST</b></p> <p>Étude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab + tremelimumab en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique avancé</p> <p>Coordonnateur : Pr D. TOUGERON Co-Coordonnateurs : Pr F. DI FIORE - Dr F. EL HAJBI - Pr C. LOUVET</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + Durvalumab versus</li> <li>• FOLFIRI + Durvalumab + Tremelimumab</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>94 (NA)</p> <p>Avancement : NA Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA</p>
<b>INTESTIN GRÊLE</b>			
<p><b>PRODIGE 33 - BALLAD (RANDOMISATION)</b></p> <p>Étude de phase 3 visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle</p> <p>Coordonnateur : Pr T. APARICIO Co-Coordonnateurs : Pr C. LEPAGE - Dr C. DE LA FOUCHARDIÈRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GROUPE 1</b> Patients pour qui le bénéfice d'une CT adjuvante n'est pas certain (observation versus CT par LV5FU2 / capécitabine seule ou associée à l'oxaliplatine)</li> <li>• <b>GROUPE 2</b> Patients pour qui le bénéfice d'une CT adjuvante est certain (LV5FU2 / capécitabine +/- oxaliplatine)</li> </ul>	<p>CHU DIJON</p> <p>100 (33)</p> <p>Avancement : 33 % Rythme : 0,9 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 51 Ouverts : 45 Actifs : 21</p>
<b>CÔLON ADJUVANT</b>			
<p><b>PRODIGE 34 - ADAGE</b></p> <p>Étude de phase 3 randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après resection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus</p> <p>Coordonnateur : Pr T. APARICIO Co-Coordonnateurs : Dr E. FRANCOIS - Dr E. CAROLA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GROUPE 1</b> Patients aptes à recevoir une bichimiothérapie : FOLFOX 4 ou XELOX vs LV5FU2</li> <li>• <b>GROUPE 2</b> Patients inaptes à recevoir une bichimiothérapie : Observation vs LV5FU2</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>982 (567)</p> <p>Avancement : 57 % Rythme : 11,8 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 169 Ouverts : 150 Actifs : 95</p>
<p><b>PRODIGE 50 - ASPIK</b></p> <p>Étude française 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 récurrence avec mutation PI3K</p> <p>Coordonnateur : Pr P. Michel Co-Coordonnateurs : Pr T. ANDRÉ - Dr V. BOIGE</p>	<p>Traitement standard + aspirine 100 mg/j pendant 3 ans ou placebo</p>	<p><b>CHU ROUEN</b></p> <p>264 (4)</p> <p>Avancement : 1.5 % Rythme : 0,6 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 96 Ouverts : 59 Actifs : 35</p>



<p><b>LEANOX</b></p> <p>Essai de Phase 2 multicentrique évaluant l'impact de la dose d'oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarcopénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine dans le cancer colorectal de stade III</p> <p>Coordonnateur : Pr E. ASSENAT</p> <p>Co-Coordonnateurs : Dr P. SENESSE - Pr C. LEPAGE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>GROUPE 1 :</b> Bm &lt; 3,09 mg/kg : FOLFOX 4 simplifié avec dosage oxaliplatine selon surface corporelle</li> <li>● <b>GROUPE 2 :</b> LBM &gt; 3,09 mg/kg : FOLFOX 4 simplifié avec dosage oxaliplatine selon surface corporelle</li> <li>● <b>GROUPE 3 (EXPÉRIMENTAL) :</b> LBM &gt; 3,09 mg/kg : FOLFOX 4 simplifié avec dosage oxaliplatine selon masse maigre</li> </ul>	<p><b>ICN Montpellier</b></p> <p>308 (58)</p> <p>Avancement : 19 % Rythme : 5,3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 23 Ouverts : 18 Actifs : 12</p>
<p><b>PRODIGE - CIRCULATE</b></p> <p>Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant</p> <p>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</p> <p>Co-Coordonnateurs : Pr C. LEPAGE - Dr L. BENAÏM - Pr T. ANDRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Patients ADNtc + : randomisation 2 : 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ chimiothérapie adjuvante</li> <li>■ suivi dans le cadre de l'étude</li> </ul> </li> <li>● <b>Patients ADNtc - : randomisation 1 : 4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ suivi dans le cadre de l'étude</li> <li>■ suivi en dehors de l'étude</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>CHU DIJON</b></p> <p>2080 (NA)</p> <p>Avancement : NA Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA</p>
<b>CÔLON NÉOADJUVANT</b>			
<p><b>ECKINOXE - PRODIGE 22 (FFCD 1003)</b></p> <p>Étude de phase II randomisée de chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX-4 avec ou sans cetuximab vs chirurgie d'emblée dans le cancer colique localement avancé</p> <p>Coordonnateur : Pr M. KAROUI</p> <p>Co-Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>RAS muté :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFOX - Chirurgie - FOLFOX</li> <li>- FOLFOX + Cetuximab</li> <li>- Chirurgie - FOLFOX + Cetuximab</li> <li>- Chirurgie - FOLFOX</li> </ul> </li> <li>● <b>RAS wt :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFOX - Chirurgie - FOLFOX</li> <li>- Chirurgie - FOLFOX</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>APHP</b></p> <p>124 (124)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 2,6 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 60 Ouverts : 56 Actifs : 35</p>
<b>COLORECTAL ADJUVANT</b>			
<p><b>PRODIGE 13 - 0902 (Surveillance)</b></p> <p>Phase 3, surveillance post-opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou III. Étude prospective multicentrique.</p> <p>Coordonnateur : Pr C. LEPAGE</p> <p>Co-Coordonnateurs : Pr A. ADENIS - Pr L. BEDENNE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>BRAS A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance par imagerie renforcée</li> <li>- Surveillance répétée de l'ACE</li> </ul> </li> <li>● <b>BRAS B</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance par imagerie renforcée</li> <li>- Pas de surveillance de l'ACE</li> </ul> </li> <li>● <b>BRAS C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance par imagerie standard</li> <li>- Surveillance répétée de l'ACE</li> </ul> </li> <li>● <b>BRAS D :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance par imagerie standard</li> <li>- Pas de surveillance de l'ACE</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>2010 (2010)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 30 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 131 Ouverts : 121 Actifs : 95</p>



## COLORECTAL MÉTASTATIQUE

<p><b>FFCD 1605 - OPTIPRIME</b></p> <p>Étude de phase 2 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 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome coloré</p> <p><i>Coordonnateur : Pr J. BACHET</i> <i>Co-Coordonnateur : Dr J. CARRASCO</i></p>	<p>FOLFOX6m + PANITUMUMAB en induction et LV5FU2 simplifié en entretien</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>118 (18)</p> <p>Avancement : 15% Rythme : 2,0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 63 Ouverts : 47 Actifs : 12</p>
<p><b>PRODIGE 25 (FFCD1101) - FOLFA</b></p> <p>Étude de phase 2 randomisée évaluant l'aflibercept associé au schéma lv5fu2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résécables</p> <p><i>Coordonnateur : Dr J. LEGOUX</i> <i>Co-Coordonnateurs : Dr R. FAROUX - Dr V. BOIGE</i></p>	<p>• LV5FU2 versus • LV5FU2 + aflibercept</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>118 (95)</p> <p>Avancement : 80% Rythme : 2,1 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 61 Ouverts : 57 Actifs : 32</p>
<p><b>PRODIGE 49 - OSCAR</b></p> <p>Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-ARTérielle combiné au LV5FU2 et panitumumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie</p> <p>Étude de phase II randomisée multicentrique</p> <p><i>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</i> <i>Co-Coordonnateur : Pr M. DUCREUX</i></p>	<p>• LV5FU2 + pani + oxaliplatine IA versus • LV5FU2 + pani + oxaliplatine IV</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>268 (108)</p> <p>Avancement : 40% Rythme : 4,3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 53 Ouverts : 44 Actifs : 25</p>
<p><b>PRODIGE 54 - SAMCO</b></p> <p>Multicenter randomized phase 2 study comparing the effectiveness and tolerance of avelumab versus standard 2nd line treatment chemotherapy in patients with colorectal metastatic cancer with microsatellite instability (msi)</p> <p><i>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</i> <i>Co-Coordonnateurs : Pr D. TOUGERON - Pr T. ANDRÉ - Dr C. DE LA FOUCHARDIÈRE</i></p>	<p>• CT classique (FOLFIRI ou FOLFOX +/- Thérapie ciblée) versus • Immunothérapie (Avelumab)</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>118 (45)</p> <p>Avancement : 38% Rythme : 5,0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 117 Ouverts : 81 Actifs : 28</p>
<p><b>FFCD 1302</b></p> <p>Efficacité et tolérance de l'aflibercept associé à une chimiothérapie par folfiri en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique</p> <p><i>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</i> <i>Co-Coordonnateur : Dr O. COLUSSI</i></p>	<p>• AFLIBERCEPT + FOLFIRI</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>41 (41)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 1,5 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 18 Ouverts : 17 Actifs : 9</p>



<p><b>FFCD 1404 REGOLD</b></p> <p>Étude de phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance du regorafenib chez les patients de 70 ans et plus atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr T. APARICIO</p> <p>Co-Coordonnateur : Dr G. DES GUETZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• regorafenib monobras</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>43 (43)</p> <p>Avancement : 100 %</p> <p>Rythme : 3,0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 65</p> <p>Ouverts : 55</p> <p>Actifs : 26</p>
<p><b>PRODIGE 9 (FFCD 0802)</b></p> <p>Essai de phase 3 randomisée comparant l'efficacité de séquences thérapeutiques associant FOLFIRI + BEVACIZUMAB associées ou non au maintien du BEVACIZUMAB pendant les intervalles libres de chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr T. APARICIO</p> <p>Co-Coordonnateur : Pr J. BENNOUNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• folfiri + bevacizumab +/- bevacizumab PENDANT INTERVALLES LIBRES</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>492 (494)</p> <p>Avancement : 100 %</p> <p>Rythme : 12,3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 121</p> <p>Ouverts : 121</p> <p>Actifs : 66</p>
<p><b>PRODIGE 45 - FFCD 1408 - HIGHLIGHT</b></p> <p>Phase 2 randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de 2 stratégies thérapeutiques combinant le bevacizumab à la chimiothérapie: desescalade versus escalade chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique non résectable et non pré-traité</p> <p>Coordonnateur : Pr J-M. PHELIP</p> <p>Co-Coordonnateur : Dr V. BOIGE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LV5FU2 + BEVA puis FOLFIRI + BEVA puis FOLFOX + BEVA</li> <li>• FOLFOXIRI + BEVA puis FOLFIRI + BEVA puis entretien CAPE + BEVA</li> </ul> <p>versus</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>168 (21)</p> <p>Avancement : 12 %</p> <p>Rythme : 0,7 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 48</p> <p>Ouverts : 36</p> <p>Actifs : 9</p>
<p><b>FFCD 1708 - FIRE</b></p> <p>Étude randomisée évaluant le FOLFOXIRI+CETUXIMAB ou FOLFOXIRI+BEVACIZUMAB comme 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique BRAF muté</p> <p>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOXIRI + CETUXIMAB</li> <li>• FOLFOXIRI + BEVACIZUMAB</li> </ul> <p>versus</p>	<p><b>CH MUNICH</b></p> <p>99 (NA)</p> <p>Avancement : NA</p> <p>Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : 11</p> <p>Ouverts : 0</p> <p>Actifs : NC</p>
<b>ANUS</b>			
<p><b>FFCD 0904 - PHASE II</b></p> <p>Essai de phase I-II multicentrique, prospectif de radiochimiothérapie associée au panitumumab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes localisés de l'anus</p> <p>Coordonnateur : Dr V. VENDRELY</p> <p>Co-Coordonnateur : Pr T. APARICIO</p>	<p>Étude monobras :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panitumumab + 5FU + Mytomycine C</li> <li>• Radiothérapie</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>45 (45)</p> <p>Avancement : 100 %</p> <p>Rythme : 2,0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 36</p> <p>Ouverts : 34</p> <p>Actifs : 15</p>



## PANCRÉAS

<p><b>PRODIGE 61 - (FFCD 1702) - FUNGEMAX</b></p> <p>Étude de Phase II randomisée visant à comparer 5-FU/LV + Nal-IRI, gemcitabine + Nab-paclitaxel ou un schéma thérapeutique séquentiel de 2 mois avec 5-FU/LV + Nal-IRI, suivi de deux mois sous gemcitabine + Nab-paclitaxel, en cas de cancer du pancréas métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB Co-Coordonnateur : Pr J. BACHET</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>BRAS A :</b> Altérance tous les 2 mois de Nal-IRI + 5FU et Gemcitabine + Nab-Paclitaxel</li> <li>● <b>BRAS B :</b> Nal-IRI + 5FU/LV</li> <li>● <b>BRAS C :</b> Nab-Paclitaxel + Gemcitabine</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>288 (11)</p> <p>Avancement : 3 % Rythme : 3,6 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 30 Ouverts : 20 Actifs : 8</p>
<p><b>PRODIGE 35 - PANOPTIMOX</b></p> <p>Phase II randomisée dans le cancer pancréatique métastatique évaluant le FOLFIRINOX +/- LV5FU2 en entretien et le FIRGEM en 1<sup>ère</sup> ligne</p> <p>Phase II/III - randomisée multicentrique</p> <p>Coordonnateur : Pr L. DAHAN Co-Coordonnateur : Dr E. FRANCOIS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>BRAS A :</b> FOLFIRINOX (12 cures)</li> <li>● <b>BRAS A :</b> FOLFIRINOX (8 cures)* puis LV5FU2 (entretien) puis reprise FOLFIRINOX à progression</li> <li>● <b>BRAS A :</b> FIRGEM : Alternance 2 mois de FOLFIRI.3 et 2 mois de GEMCITABINE</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>276 (276)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 12,5 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 83 Ouverts : 69 Actifs : 53</p>
<p><b>PRODIGE 37 - FIRGEMAX</b></p> <p>Essai de phase 2 randomisée multicentrique évaluant un traitement séquentiel par nab - paclitaxel + gemcitabine et folfiri.3 vs nab - paclitaxel + gemcitabine en 1<sup>ère</sup> ligne dans les cancers du pancréas métastatiques</p> <p>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB Co-Coordonnateurs : Pr J. BACHET - Dr D. MALKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alternance tous les 2 mois de nab-paclitaxel + gemcitabine puis FOLFIRI.3</li> <li>● nab-paclitaxel + gemcitabine</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>127 (127)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 11,5 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 82 Ouverts : 72 Actifs : 36</p>

## VOIES BILIAIRES

<p><b>FFCD 1606 - GEMOXIA</b></p> <p>Étude de phase 2 visant à évaluer l'efficacité d'un traitement intra-artériel hépatique par de la gemcitabine et de l'oxaliplatine en deuxième ligne chez des patients ayant un cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable et non métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr B. GUIU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gemcitabine + oxaliplatine en IA (intra-artériel hépatique)</li> </ul>	<p><b>CHU MONTPELLIER</b></p> <p>40 (3)</p> <p>Avancement : 7 % Rythme : 0,3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : NC Ouverts : 2 Actifs : 1</p>
---	---	--	---



<b>PRODIGE 38 - FFCD 1407 - AMEBICA</b> Étude de phase 2/3 randomisée, évaluant la tolérance et l'efficacité du folfirinox modifié versus le gemcis dans les tumeurs des voies biliaires localement évoluées, non résécables et/ou métastatiques <i>Coordonnateur : Pr J-M. PHELIP</i> <i>Co-Coordonnateur : Dr D. MALKA - Dr C. NEUZILLET</i>	• Gemcis versus • Folfirinox	<b>CHU SAINT ETIENNE</b>  188 (191)  Avancement : 100 % Rythme : 6,3 inc./mois	Inscrits : 81 Ouverts : 66 Actifs : 43
---	------------------------------------	--	--

## TUMEURS ENDOCRINES

<b>PRODIGE 31 - FFCD 1301 - REMINET</b> Étude de phase 2-3, randomisée, en double aveugle, évaluant le lanréotide par rapport à un placebo comme traitement d'entretien, chez des patients ayant une tumeur neuroendocrine duodéno-pancréatique non résécable après un traitement de première ligne <i>Coordonnateur : Pr C. LEPAGE</i> <i>Co-Coordonnateurs : Pr T. WALTER - Pr M. DUCREUX</i>	• Lanréotide en entretien du contrôle tumoral après la 1 <sup>ère</sup> ligne de CT versus placebo	<b>FFCD</b>  53 (53)  Avancement : 100 % Rythme : 1,2 inc./mois	Inscrits : 33 Ouverts : 33 Actifs : 15
--	--	---	--





## LISTE DES COHORTES PROMUES OU COORDONNÉES PAR LA FFCD



En cours d'inclusions



En suivi (clos aux inclusions)

*Données au 20/02/2019*

TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	INFOS CENTRES
		NB SUJETS Prévus (Inclus)	
<b>ESTOMAC</b>			
<b>COHORTE METESTOMAC</b> Cohorte de pratique dans les cancers gastriques métastatiques <i>Coordonnateur : Pr S. MANFREDI</i>	NA	<u>FFCD</u>  182 (182)  Avancement : 100 % Rythme : 5 inc./mois	Inscrits : 86 Ouverts : 86 Actifs : 51
<b>INTESTIN GRÊLE</b>			
<b>PRODIGE 33 - FFCD 1405 - BALLAD (ENREGISTREMENT)</b> Étude de phase 3 visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle <i>Coordonnateur : Pr T. APARICIO</i> <i>Co-coordonnateurs : Dr C. DE LA FOUCHARDIÈRE - Pr C. LEPAGE</i>	NA	<u>CHU DIJON</u>  100 (14)  Avancement : 14% Rythme : 0,6 inc./mois	Inscrits : 50 Ouverts : 45 Actifs : 5
<b>CÔLON ADJUVANT</b>			
<b>PRODIGE 50 - ASPIK (ENREGISTREMENT)</b> Etude française de 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. <i>Coordonnateur : Pr P. MICHEL</i> <i>Co-coordonnateurs : Pr T. ANDRE - Dr V. BOIGE</i>	NA	<u>CHU ROUEN</u>  1536 (77)  Avancement : 5% Rythme : 11 inc./mois	Inscrits : 84 Ouverts : 59 Actifs : 36
<b>COLORECTAL MÉTASTATIQUE</b>			
<b>COHORTE DEBIRI</b> Etude de la pratique du debiri en france : indications, associations aux traitements systemiques, efficacité, tolérance - enquête de pratique prospective <i>Coordonnateurs : Dr S. PERNOT</i> <i>Co-coordonnateurs : Pr J. TAIEB</i>	NA	<u>FFCD</u>  150 (62)  Avancement : 41% Rythme : 1.7 inc./mois	Inscrits : 21 Ouverts : 21 Actifs : 10



<p><b>COHORTE COLOMIN</b>          cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité          microsatellitaire  <i>Coordonnateur : Pr D. TOUGERON</i></p>	<p>Selon la prise en charge du centre</p>	<p><u>FFCD</u>           550          (229)           Avancement : 41%          Rythme : 10.4 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 71          Ouverts : 71          Actifs : 31</p>
<b>ANUS</b>			
<p><b>COHORTE ANABASE</b>          Etude de description de la prise en charge et de survie des          patients porteurs d'un cancer du canal anal  <i>Coordonnateur : Dr V. VENDRELY</i></p>	<p>NA</p>	<p><u>FFCD</u>           2000          (1086)           Avancement : 54%          Rythme : 30 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 90          Ouverts : 88          Actifs : 67</p>
<b>PANCRÉAS</b>			
<p><b>COHORTE AMPULLOME</b>          Etude des survies et description de la prise en charge des          patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénéré  <i>Coordonnateur : Pr J. TAIEB</i></p>	<p>NA</p>	<p><u>FFCD</u>           404          (192)           Avancement : 47%          Rythme : 3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 71          Ouverts : 71          Actifs : 57</p>

## JOURNÉES FRANÇAISES de CANCÉROLOGIE DIGESTIVE 2019



Ces journées se sont déroulées au Cercle National des Armées.

Le 5<sup>ème</sup> COURS ACCÉLÉRÉ EN BIOLOGIE DES CANCERS DIGESTIFS (cours ABCD)

s'est déroulé le 24 janvier et la 30<sup>ème</sup> JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE, le 25 janvier 2019.

Ces Journées Françaises de Cancérologie Digestive ont été un succès avec plus de 250 participants. Merci à tous !

Nous remercions le Cercle National des Armées pour leur accueil.





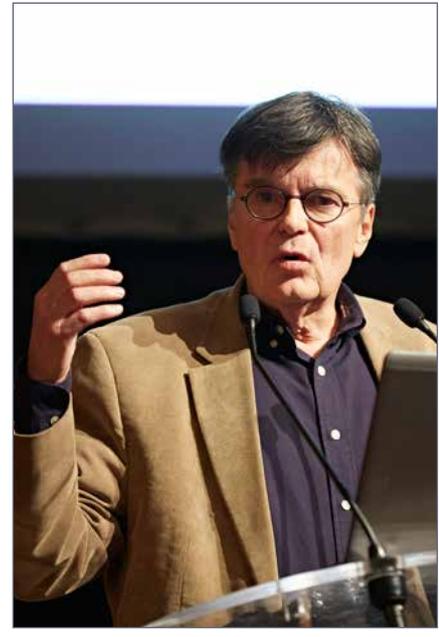
# JFCD 2019







# JFCD 2019



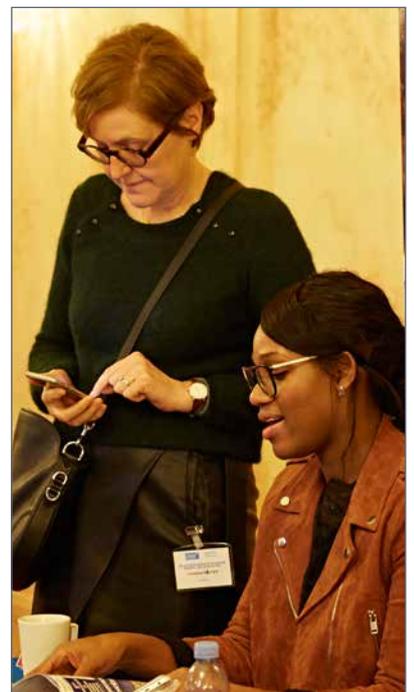
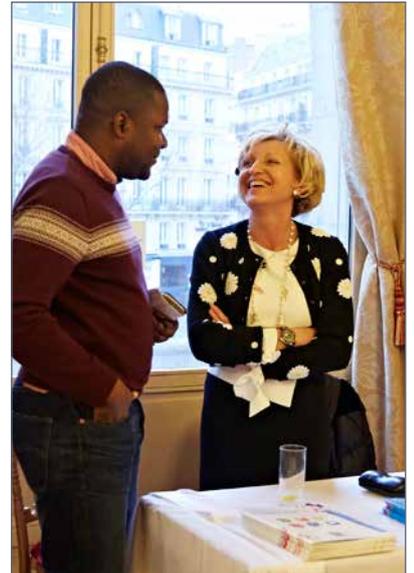
• BILCAP : étude cliniquement très significative!

- Malgré une significativité statistique discutable...
- « Comble » un besoin important
- Gain absolu net +5/+10% de SG
- Toxicité relativement faible
- Pas de sous-groupe à faible risque dans les voies b
- 1 sac 71a occidentale de vésicule

Capecitabine 6 mois  
Nouveau standard en adju  
cancers des voies bilia









5<sup>ème</sup> COURS ACCÉLÉRÉ EN BIOLOGIE DES CANCERS DIGESTIFS (cours ABCD)

30<sup>ème</sup> JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE



## AGENDA FFCD

### JFHOD 2018

22 - 25 mars 2018

PALAIS DES CONGRÈS - PARIS

Les Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive auront lieu du jeudi 21 au dimanche 24 mars 2018 au Palais des Congrès de Paris.

<http://www.jfhod.com>



### COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

11 - 12 avril 2019

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

CENTRE UNIVERSITAIRE DES SAINTS-PÈRES

Amphithéâtre Weiss

45, rue des Saints-Pères - Paris

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



### Formation ARTEC (GCO)

16 et 17 mai 2019

Charenton le Pont



Les GCO organisent les 16 & 17 mai prochains au Centre de Conférences Novotel Paris Charenton une session commune de formation dédiée aux Attaché(e) de Recherche Clinique, Technicien(ne) de Recherche Clinique et Infirmier(e) de Recherche Clinique qui travaillent auprès d'investigateurs qui participent activement aux études promues par l'un des groupes coopérateurs suivants : FFCD, GERCOR, GORTEC, IFCT et LYSA-LYSARC.

Des sessions plénières et ateliers pratiques en petits groupes seront organisés sur des thématiques telles que les actualités des Bonnes pratiques cliniques, les pièges de la mesure des tumeurs, les événements indésirables graves, les progrès de la radiothérapie, les données nouvelles de l'immunothérapie, la toxicité des nouveaux traitements...

Le programme est consultable sur le site <https://www.gco-cancer.org/attachments/article/219/ARTEC%20GCO-Pr%C3%A9-programme.pdf>

Inscrivez-vous dès maintenant en remplissant le formulaire d'inscription en ligne :

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScTXqdwQQC4a\\_h5fq1leOv5TpWP9mHzvDnGT33Puur8aDKaQg/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScTXqdwQQC4a_h5fq1leOv5TpWP9mHzvDnGT33Puur8aDKaQg/viewform)

Important : nombre de places limité à 100 participants !

Chaque personne inscrite participera à quatre ateliers : 2 ateliers le 16 mai ainsi que deux ateliers le 17 mai 2019

Nous ferons notre possible pour satisfaire votre choix dans la limite des places disponibles (atelier limité à 25 participants : 1<sup>ers</sup> inscrits, 1<sup>ers</sup> servis !).



## 2019 ASCO Annual Meeting - Caring for Every Patient, Learning from Every Patient CHICAGO - May 30 - June 4, 2019

The 2019 ASCO Annual Meeting, which will take place Friday, May 31 - Tuesday, June 4, 2019, at McCormick Place in Chicago, IL.

### Key Dates

- ▶ Media registration opens: Monday, March 4
- ▶ Hotel reservation deadline: Wednesday, April 24
- ▶ Embargoed presscast for credentialed media: Wednesday, May 15
- ▶ Final deadline for pre-registration : Friday, May 17
- ▶ 2019 ASCO Annual Meeting: Friday, May 31 - Tuesday, June 4

## JOURNÉE DE PRINTEMPS DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

21 juin 2019

HÔTEL DE BOURGTHEROULDE

Salle des Triomphes

15, place de la Pucelle - ROUEN

Le programme et le bulletin d'inscription de la Journée de Printemps seront disponibles sur le site internet de la FFCD : <http://www.ffcd.fr>



## COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

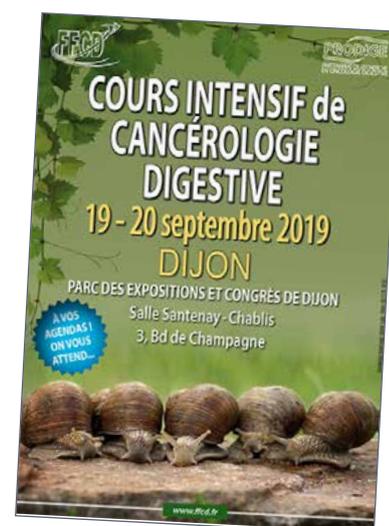
9 - 20 septembre 2019

PARC DES EXPOSITIONS ET CONGRÈS DE DIJON

Salle Santenay - Chablis

3, boulevard de Champagne - DIJON

Le programme et le bulletin d'inscription des JFCD 2018 seront disponibles sur le site internet de la FFCD : <http://www.ffcd.fr>



## ESMO 2018 CONGRESS

BARCELONA, SPAIN

27 September - 1 October, 2019

The ESMO 2019 annual Congress will take place in partnership with the European Association for Cancer Research (EACR) from 27 September to 1 October 2019, at the Fira Barcelona, Spain.

The ESMO Congress is the appointment in Europe for clinicians, researchers, patient advocates, journalists and the pharmaceutical industry from all over the world to get together, learn about the latest advances in oncology and translate science into better cancer patient care. ESMO 2019 will be the global stage for excellence in translational research, presentation of practice-changing data and multidisciplinary discussions. We invite you to save the date.

<https://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2019-Congress>

Early registration deadline : 26 June 2019 at 23:59 CEST





## NOTES

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.





## NOTES

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.

