



LA LETTRE

ESMO 2020
MADRID
19-21 SEPT.



N° 35
JANVIER
2021

ASCO 2020
CHICAGO
29-31 MAI

2020 ASCO®
ANNUAL MEETING

VIRTUAL 2020 ESMO congress

SCIENCE: 19-21 SEPTEMBER 2020
EDUCATION: 16-18 OCTOBER 2020





ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE
European Society for Medical Oncology



Lettre FFCD post ASCO-ESMO 2020



ASCO AMERICAN SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY

ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT

2021, l'année des 40 ans de la FFCD !



Pour certains, l'année du monde d'après ! Pour nous, membres de la FFCD, c'est le monde de l'adaptation permanente pour rester libres, égaux et fraternels.

La COVID a marqué l'année 2020 mais, malgré sa violence, elle modifiera probablement assez peu nos organisations. D'autres évolutions technologiques, sociétales et réglementaires sont à prendre en considération dès 2021 pour maintenir le cap de nos objectifs d'enseignement et de recherche pour tous.

Les évolutions technologiques sont rapides, elles contribuent à la personnalisation des traitements en fonction de facteurs prédictifs et pronostiques nouveaux. Ces innovations segmentent les populations de patients et nécessitent des analyses non encore remboursées par l'assurance maladie. Il existe encore une inégalité territoriale à leur accès et la FFCD se préoccupe dans ses projets de recherche de mettre en évidence ces éléments pour éclairer les décideurs. Ces avancées portent en elles des questions de recherche clinique et d'organisation de cette recherche afin de permettre l'accès pour tous à ces études. Il s'agit de défendre, au-delà de la FFCD, un modèle égalitaire d'organisation des soins. Les recherches scientifiques concernent également l'analyse rapide standardisée multiparamétrique de matériel et en particulier d'images. Qu'elles soient produites par l'imagerie médicale ou des coupes de tissus, des sociétés partenaires de la FFCD développent des analyses en utilisant les techniques de l'intelligence artificielle. Nous ne sommes plus dans l'anticipation mais dans la réalité d'aujourd'hui. L'utilisation est encore réduite mais le processus est en route et nous devons maîtriser ces outils pour rester libres de leur utilisation.

Les évolutions comportementales concernent principalement le rôle du patient. Jusqu'à un passé récent, la qualité de la donnée introduite dans une base se devait d'être contrôlée, médicalisée. Ces informations étaient recueillies pendant la consultation médicale ou par questionnaire rempli par les patients avec le plus souvent un grand nombre d'éléments manquants. La grande diffusion et utilisation des outils numériques dans toutes les tranches d'âge de la société bouleverse cette médicalisation de la donnée. Le patient peut de manière simple et ergonomique voire ludique alimenter plusieurs fois par mois une base de données en conservant un lien avec l'équipe soignante. Plusieurs sociétés ont développé des outils performants, simples et efficaces pour enregistrer ces informations très importantes pour les industriels du médicament et les autorités de santé. Cette participation est un progrès incontestable pour apprécier au mieux les effets d'un traitement. Si le patient accepte la connexion directe aux serveurs informatiques de son laboratoire de biologie et d'imagerie, les données de tolérance seront rapidement couplées à celles de la tolérance biologique et de l'efficacité... le coût d'une étude se trouvera significativement réduit et l'infrastructure d'un groupe coopérateur rapidement obsolète.... Le patient acteur de santé pourrait devenir acteur de recherche ! Cependant, le médecin et l'équipe de recherche conservent la relation humaine dont nous savons dans notre pratique quotidienne le rôle essentiel pour l'information, l'explication, l'écoute.

L'année 2021 est aussi une nouvelle ère réglementaire avec l'évolution des textes qui régissent les relations avec les laboratoires pharmaceutiques et l'attribution de l'argent privé. Ces nouveaux textes, dont l'objet est de clarifier les relations entre les industriels et les associations, ont des effets collatéraux dangereux pour nos structures. Nous défendons l'idée d'une structure académique indépendante des établissements de santé et des universités pour rassembler l'ensemble des acteurs du territoire national quel que soit leur statut. Cette idée de fraternité dans les activités de recherche et d'enseignement a trouvé son développement dans la structure juridique souple de l'association loi 1901. Ces structures bien que contrôlées régulièrement par l'État et estimées suffisamment sûres pour être éligibles au crédit impôt recherche ne peuvent plus recevoir directement de l'argent privé. L'argent n'ayant de source que public ou privé, si les deux sources se tarissent nous allons rapidement avoir des problèmes menaçant notre liberté d'action.

De grandes évolutions sont en cours, elles sont des menaces ou des opportunités pour notre fédération. À l'aube de ses 40 ans, la FFCD continuera à défendre dans son domaine de compétences les valeurs de liberté, d'égalité et de fraternité.

SOMMAIRE

Cancers de l'œsophage 5

Cancers de l'œsophage opérés après RCT : le Nivolumab, premier standard en situation adjuvante, résultats de l'étude CHECKMATE-77 5

Cancers de l'œsophage avancés. Pembrolizumab + chimiothérapie en première ligne, le nouveau standard. Étude KEYNOTE-590 6

Adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia HER2 avec la RCT pré-opératoire Étude RTOG-1010 7

Cancers de l'estomac 8

Adénocarcinomes œsogastriques HER2+ : pas d'anti-HER2 en adjuvant avec la chimiothérapie. Résultats de l'étude PETRARCA 8

Traitement péri-opératoire des cancers gastriques. Pas de Ramucirumab avec la chimiothérapie. Étude RAMES/FLOT7 8

Adénocarcinomes œsogastriques avancés, chimiothérapie + Nivolumab : un nouveau standard de première ligne Étude CHECKMATE-649 9

Adénocarcinomes œsogastriques avancés. Le Nivolumab confirme sa place de nouveau standard avec la chimiothérapie en première ligne. Résultats de l'étude ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) 11

Cancers gastriques avancés en deuxième ligne. Intérêt incertain du Pembrolizumab. Étude KEYNOTE-061 12

Cancers de l'estomac avancés. Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd ; DS-8201), efficace même en cas de faible expression de HER2 ! 13

Cancers du rectum 14

Cancers du rectum localisés. Folfirinox en induction avant la RCT, un nouveau standard. Étude française PRODIGE-23 14

Cancers du rectum localisés. Folfirinox en induction avant la radiochimiothérapie : données actualisées de PRODIGE-23 15

Cancers du rectum : un renforcement du traitement néoadjuvant Étude hollandaise TNT 16

Cancers du rectum. Stratégie « *Watch and Wait* » après radiochimiothérapie intensifiée, une façon de conserver son rectum ! 17

Cancers du côlon en situation adjuvant 17

Surveillance des cancers colorectaux opérés Étude PRODIGE-13 17

Traitement néoadjuvant des cancers coliques. Actualisation des données de l'essai FOXTROT 19

IDEA : données matures de survie globale . . . 19

CT adjuvante avec Oxaliplatine chez le sujet âgé : oui mais ! 20

Traitement adjuvant des cancers coliques. L'étude CALGB-80702, l'IDEA américaine . . 21

Cancers colorectaux métastatiques 22

Tumeurs colorectales métastatiques MSI. Le Pembrolizumab, souverain en première ligne, constitue le nouveau standard Étude KEYNOTE-177 22

Tumeurs colorectales métastatiques MSI, données de qualité de vie de l'étude KEYNOTE-177 23

Cancers colorectaux métastatiques en première ligne : Folfixiri-Bévacizumab, le nouveau paradigme 24

Cancers colorectaux métastatiques BRAF V600E muté : actualisation de l'étude BEACON 25

Cancers colorectaux métastatiques RAS sauvage. *Rechallenge* des anti-EGFR : un nouveau doublet Cetuximab-Avelumab. Étude CAVE 25

Cancers colorectaux et métastatiques KRAS muté. Un premier inhibiteur spécifique de la mutation KRAS-G12C au banc d'essai . . . 26

L'Oxaliplatine + anti-EGFR après 70 ans en première ligne 27

Données de vie réelle sur l'utilisation de Trifluridine-Tipiracile et Regorafenib. Étude TRIREG de l'AGEO	28
Cancers colorectaux HER2+ : un ciblage spécifique. Étude DESTINY-CRC01	29
Cancers colorectaux métastatiques. Folfox adjuvant après hépatectomie au Japon : efficace mais toxique !	30

Cancers colorectaux : biomarqueurs 31

Résection de métastases d'origine colorectale : l'ADN tumoral circulant, future clef de voûte de la surveillance et de la prise en charge !	31
Les dépôts tumoraux viennent bousculer la classification TNM	32

Cancers du canal anal 33

Carcinomes épidermoïdes du canal anal pré-traités. L'immunothérapie à la manœuvre : analyse conjointe des essais KEYNOTE-028 et KEYNOTE-158.	33
--	----

Cancers du pancréas 34

Cancers du pancréas borderline : intérêt du Folfirinox en néoadjuvant. Étude ESPAC-5F.	34
Cancers du pancréas métastatiques : l'échec cuisant de l'immunothérapie	35
Cancers du pancréas métastatiques : quelle qualité de vie ? Étude QOLIXANE-PARAGON	35

Cancers des voies biliaires 36

Cholangiocarcinomes avancés : GemCis reste le standard de première ligne. Résultat de l'étude de phase II PRODIGE-38 AMEBICA.	36
---	----

Carcinomes hépato-cellulaires . . . 37

Carcinomes hépato-cellulaires non résécables : chimiothérapie intra-artérielle hépatique par Folfox versus TACE ... Une étude chinoise de phase III positive mais qui ne convainc pas.	37
--	----

Tumeurs neuro-endocrines 38

Lanréotide 120 tous les 14 jours !	38
Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques progressives non résécables ou métastatiques : le Surufatinib, un nouveau TKI efficace	39
Néoplasies neuro-endocrines avancées : l'immunothérapie doit trouver sa place	39
Carcinomes neuro-endocrines digestifs : quels facteurs de survie ? Résultats du registre espagnol R-GETNE	40

Tumeurs stromales gastro-intestinales 41

Trois ans de traitement adjuvant, définitivement !	41
GIST avancées en première ligne : l'Imatinib a-t-il trouvé son partenaire avec le Binimetimib ?	42
GIST avancées : le Ripretinib confirmé en quatrième ligne et plus	43
GIST avancées avec mutation PDGFRA D842V: l'Avapritinib sauve la mise !	44

Liste des essais de la FFCD et du partenariat PRODIGE 46

Agenda FFCD 53



DOSSIER SPÉCIAL

ASCO - ESMO

2020

*Par : Pascal Artru, Romain Coriat, Frédéric Di Fiore,
Rosine Guimbaud, Astrid Lièvre, Gérard Lledo,
Cindy Neuzillet et Julien Taïeb.
Coordination : Gérard Lledo*



Cancers de l'œsophage

Cancers de l'œsophage opérés après RCT : le Nivolumab, premier standard en situation adjuvante, résultats de l'étude CHECKMATE-77

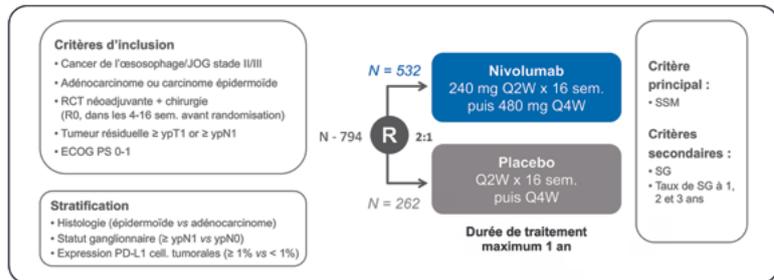
R.J. Kelly et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA9-PR

La radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante est le standard dans les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes de l'œsophage localement avancés et une alternative à la chimiothérapie péri-opératoire par FLOT dans les adénocarcinomes de la JOG. Le risque de récurrence après chirurgie reste élevé, en particulier en cas de tumeur résiduelle, et il n'y a pas de traitement validé en adjuvant après RCT néoadjuvante et chirurgie.

Nivolumab adjuvant des cancers de l'œsophage ou de la JOG opérés après radiochimiothérapie (RCT)

Étude CheckMate 577

Design



R. J. Kelly et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA9-PR

L'étude CHECKMATE-577 est la première étude de phase III mondiale, randomisée, en double aveugle contre placebo, à évaluer l'efficacité d'une immunothérapie par anti-PD-1 en post-opératoire chez des patients atteints de cancers de l'œsophage ou de la JOG de stade II/III ayant eu une résection (R0) après une RCT néoadjuvante et qui avaient une maladie pathologique résiduelle.

794 patients ont été randomisés avec un ratio 2:1 entre Nivolumab (240 mg toutes les 2 semaines, maximum 1 an, n = 532) ou un placebo (n = 262).

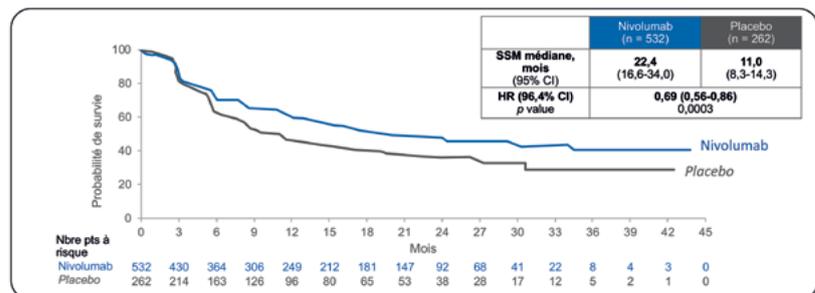
Environ 60 % avaient un cancer de l'œsophage, 70 % de type adénocarcinome et près de 60 % avaient un statut ganglionnaire \geq ypN1 dans les deux groupes.

Lors d'une analyse intermédiaire pré-spécifiée, le traitement adjuvant par Nivolumab a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans maladie (SSM) par rapport au placebo (HR : 0,69 [IC 96,4 % 0,56-0,86] ; p = 0,0003).

Nivolumab adjuvant des cancers de l'œsophage ou de la JOG opérés après radiochimiothérapie (RCT)

Étude CheckMate 577

Résultats – Critère principal : Survie sans maladie (SSM)



R. J. Kelly et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA9-PR

- La SSM médiane était doublée (22,4 versus 11,0 mois).
- La majorité des événements indésirables (EI) liés au traitement étaient de grade 1 ou 2. La fréquence des EI graves ou non graves conduisant à l'arrêt du traitement était \leq 9 % avec Nivolumab et 3 % avec le placebo.

Le Nivolumab est le premier traitement adjuvant à apporter une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSM contre placebo avec

une bonne tolérance chez les patients opérés d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG après RCT néoadjuvante. Il se positionne dans deux indications où la RCT suivie de chirurgie est la stratégie de référence :

- les patients avec carcinomes épidermoïdes de l'œsophage de stade III en réponse incomplète après RCT,
- les patients avec adénocarcinomes de l'œsophage de stade II/III hors JOG.

Cancers de l'œsophage avancés. Pembrolizumab + chimiothérapie en première ligne, le nouveau standard. Étude KEYNOTE-590

K. Kato et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA8-PR

La chimiothérapie par 5FU-sel de platine constituait jusqu'à présent la première ligne standard de prise en charge des cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique avancés.

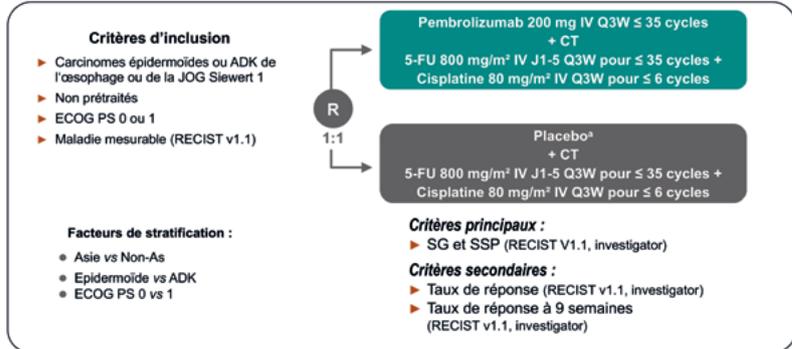
L'étude KEYNOTE-590 s'est proposée de tester l'ajout d'un anti-PD-L1, le Pembrolizumab à ce schéma standard dans une étude de phase III randomisée internationale en double aveugle de grande envergure. 749 patients présentant un carcinome épidermoïde (SSC) ou un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique Siewert1, localement avancés, non résectables, ou métastatiques ont ainsi été inclus et randomisés en deux bras de traitement comportant une chimiothérapie par 5FU-Cisplatine avec Pembrolizumab ou placebo. Une stratification prenait en compte le type histologique (SSC ou ADK), l'indice de performance (ECOG 0 versus 1) ainsi que le pays d'origine (Asie versus reste du monde). À progression le cross-over n'était pas permis.

L'objectif principal était la survie globale chez les patients avec SCC, avec SCC CPS ≥ 10, ainsi que la survie globale et la PFS chez tous les patients. L'objectif secondaire était le taux de réponse objective.

La population était masculine à 83 % et 73 % des tumeurs étaient de type épidermoïde (SSC). Le suivi médian était de 10 mois et les résultats largement en faveur du bras Pembrolizumab :

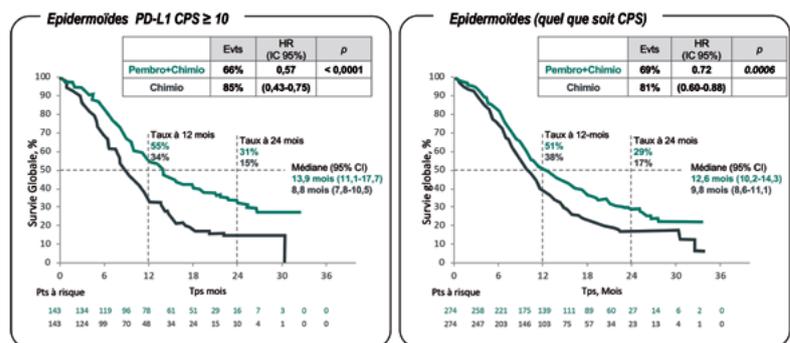
- survie globale des patients avec SCC CPS ≥ 10 (médiane 13,9 versus 8,8 mois ; HR : 0,57 ; IC 95 %, 0,43-0,75 ; $p < 0,0001$),
- survie globale de tous les patients avec SCC (médiane

Cancer de l'œsophage avancé: CT+/-pembrolizumab KEYNOTE-590 (NCT030189719)



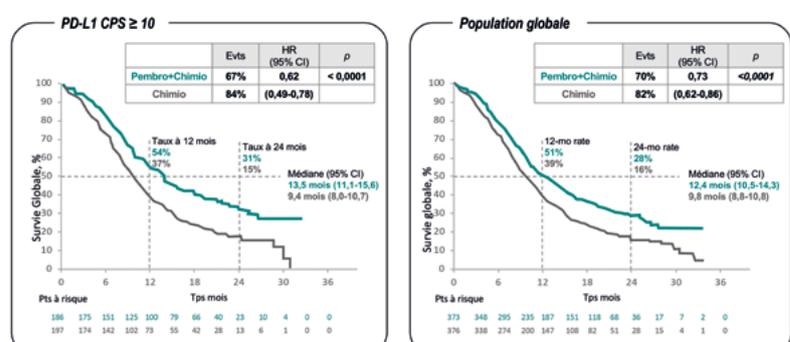
K. Kato et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA8-PR

Cancer de l'œsophage avancé/ CT+/-pembrolizumab KEYNOTE-590 (NCT030189719) - Survie globale



K. Kato et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA8-PR

Cancer de l'œsophage avancé/ CT+/-pembrolizumab KEYNOTE-590 (NCT030189719) - Survie globale



K. Kato et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA8-PR

12,6 versus 8,8 mois ; HR : 0,72 ; IC 95 %, 0,60-0,88 ; $p = 0,0006$),

- survie globale de tous les patients CPS ≥ 10 (médiane

13,5 versus 9,4 mois ; HR : 0,62 ; IC 95 %, 0,49-0,78 ; $p < 0,0001$),

- survie globale de tous les patients (médiane 12,4 versus

9,8 mois ; HR : 0,73 ; 95 % CI, 0,62-0,96 ; $p < 0,0001$),

- de même la PFS était supérieure dans le groupe Pembrolizumab chez patients avec SCC, SSC CPS ≥ 10 et tous les patients (HR : 0,65, 0,51 et 0,65 respectivement),

- le taux de réponse confirmée était de 45,0 % *versus* 29,3 % ($p < 0,0001$) dans la population globale,

- les effets secondaires de grade 3-5 étaient notés à 72 % *versus* 68 %,

- les interruptions de traitement relatives à la toxicité étaient pour leur part de 19% *versus* 12%.

En cas de tumeur de l'œsophage avancée, quel que soit le type histologique, l'association du Pembrolizumab à la chimiothé-

rapie standard est supérieure à cette dernière utilisée seule, sur la survie globale, la survie sans récurrence et le taux de réponse. En cas de SCC CPS ≥ 10 , l'effet de l'immunothérapie est maximal. Il s'agit donc d'un nouveau standard de soin dans cette situation.

Adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia HER2 avec la RCT pré-opératoire. Étude RTOG-1010

H. Safran et al., ASCO® 2020, Abs.#4500

Si la place du Trastuzumab dans le traitement de première ligne des adénocarcinomes œsogastriques HER2+ métastatiques est un standard vieux de dix ans (1), son efficacité en situation curative restait à évaluer. L'étude de phase III RTOG-1010 a évalué l'intérêt du Trastuzumab dans le traitement radiochimiothérapie pré-opératoire des adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia HER2+.

203 patients, porteurs d'un adénocarcinome résecable de l'œsophage du tiers moyen et inférieur et du cardia, ont été randomisés entre radiochimiothérapie con-

comitante (50,4 Gy en 28 fractions + Carboplatine-Paclitaxel) *versus* radiochimiothérapie concomitante + Trastuzumab hebdomadaire puis toutes les 3 semaines après chirurgie ($\times 13$ cycles). L'objectif principal était la survie sans récurrence.

L'étude est négative au terme d'un suivi médian de 5 ans :

- médiane de survie sans récurrence : 19,6 (bras Trastuzumab) *versus* 14,2 mois, HR : 0,97 (0,69-1,36),

- taux de survie sans récurrence à deux, trois et quatre ans respectivement de : 41,8 *versus* 40%, 34,3 *versus* 33,4% et 33,1 *versus* 30,1%.

De même, en termes d'objectifs secondaires, il n'y avait pas de

différence de taux de réponse histologique complète (27 *versus* 29%) et ni de médiane de survie globale (38,5 *versus* 38,9 mois).

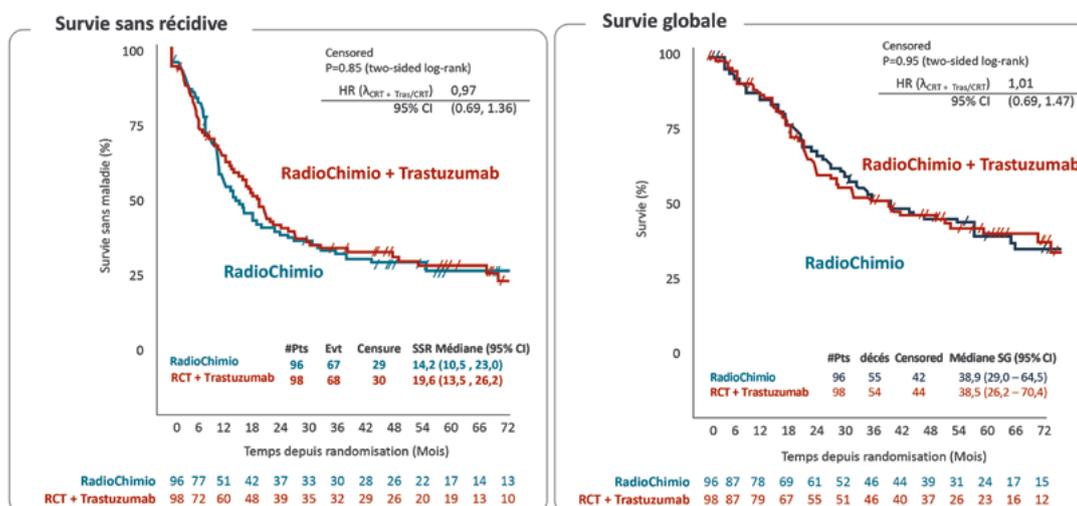
Le Trastuzumab n'avait pas entraîné de toxicité supplémentaire, notamment cardiologique.

Après l'échec des anti-EGFR avec la radiochimiothérapie concomitante des carcinomes de l'œsophage (essai SAKK-75/08 [2]), c'est un nouvel échec des thérapies ciblées dans cette situation... pourtant dans une population exprimant la cible HER2+.

(1) Y.J. Bang *et al.*, *Lancet*, 2010

(2) T. Ruhstaller *et al.*, *Annals of Oncology*, 2018

RTOG 1010 : Résultats de survie



H. Safran *et al.*, ASCO® 2020, Abs.#4500

Cancers de l'estomac

Adénocarcinomes œsogastriques HER2+ : pas d'anti-HER2 en adjuvant avec la chimiothérapie. Résultats de l'étude PETRARCA

R.D. Hofheinz et al., ASCO® 2020, Abs.#4502

La chimiothérapie péri-opératoire par FLOT est le standard du traitement des adénocarcinomes localisés de l'estomac et du cardia. Au vu de l'efficacité du Trastuzumab (Ac anti-HER2) en situation métastatique, l'intérêt d'un ciblage HER2 dans le sous-groupe des tumeurs HER2+ se devait d'être évalué également en situation péri-opératoire en association au FLOT.

C'est dans ce contexte que l'essai de phase II/III PETRARCA a été monté, visant à évaluer la double inhibition HER2 Trastuzumab + Pertuzumab associée au FLOT. Malheureusement, cette étude a été interrompue prématurément en cours de phase II après publication des résultats négatifs de l'étude JACOB (échec du Trastuzumab + Pertuzumab en association avec la chimio-

thérapie en première ligne métastatique des adénocarcinomes gastriques et du cardia [1]).

81 patients avaient été randomisés entre FLOT *versus* FLOT + Trastuzumab/Pertuzumab (administrés toutes les 3 semaines) en péri-opératoire. L'objectif de la phase II, qui devait recruter 100 patients, était le taux de réponse histologique complète (pCR).

- L'association Trastuzumab/Pertuzumab améliore de façon significative le taux de pCR : 35 *versus* 12 % ($p = 0,02$) et également le taux de pN0 (68 % *versus* 39 %) sans modification du taux de résection R0 (93 % *versus* 90 %).
- La médiane de survie sans récurrence était non atteinte dans le bras test (*versus* 26 mois, NS).
- Après un suivi médian de 22 mois, les médianes de survie sans récurrence et de survie globale ne différaient pas.

Ce gain d'efficacité thérapeutique s'est fait au prix d'une majoration de la toxicité, notamment en termes de diarrhées (41 *versus* 5 %) et de leucopénie (23 *versus* 13 %) grade 3-4 mais sans majoration de la morbi-mortalité opératoire.

On peut regretter que cette étude n'ait pas pu être menée à son terme, les résultats de pCR étant positifs... on se rappelle que l'étude de phase II/III qui avait démontré l'efficacité du FLOT *versus* ECF, réalisée par les mêmes auteurs, avait débuté par un résultat positif en termes de pCR dans sa partie phase II (2). On ne connaîtra donc pas la suite pour PETRARCA.

(1) J. Tabernero, *Lancet Oncol.*, 2018

(2) S.E. Al Batran, *Lancet*, 2019

Traitement péri-opératoire des cancers gastriques.

Pas de Ramucirumab avec la chimiothérapie. Étude RAMES/FLOT7

S.E. Al-Batran et al., ASCO® 2020, Abs.#4501

L'intérêt de l'ajout du Ramucirumab (Ac anti-VEGFR2 ayant démontré une activité en deuxième ligne des cancers gastriques en monothérapie ou en association [2]) est évalué dans l'étude de phase II/III RAMES/FLOT7.

Cette étude randomisait les patients porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac ou du cardia

HER2 négatif relevant d'une gastrectomie selon deux bras : FLOT (4 cures pré-opératoire/4 cures post-opératoire) *versus* FLOT + Ramucirumab (8 mg/kg/2 semaines poursuivi en monothérapie pendant 16 cycles).

190 patients ont été inclus dans la phase II dont l'objectif était le taux de réponse histologique majeur. Les groupes étaient globalement équilibrés

avec cependant plus de patients ECOG 1 (34 % *versus* 20 %) dans le bras Ramucirumab mais un peu moins de tumeurs à cellules indépendantes (37 % *versus* 43 %). Plus de 90 % des patients ont pu être opérés : 98 % dans le bras Ramucirumab et 93 % dans le bras standard.

- Aucune différence du taux de résection R0 n'était notée : 27 % (bras Ramucirumab) *versus* 30 %.

- En revanche, le taux de résection R0 était significativement majoré dans le bras Ramucirumab : 97 % versus 83 % ($p = 0,0049$).

En termes de tolérance, il y avait dans le bras Ramucirumab un peu plus de toxicité grade 3-4 à type de neutropénie (4,5 % versus 1 %), diarrhée (14 % versus 10 %) et HTA (10 % versus 2 %).

Concernant la morbi-mortalité chirurgicale : elle était plus marquée dans le bras Ramucirumab (complications chirurgicales et taux de réintervention) et ce surcroît disparaissait si les patients avec tumeur de type Siewert1 étaient exclus. Une analyse intermédiaire de tolérance des 118 premiers patients avait amené à arrêter le Ramucirumab chez les patients avec tumeurs Siewert1 et à exclure ceux né-

Résultats anatomo-pathologiques:

Taux de réponse majeure, stade et taux de résection R0

FAS (exclusion des patients en cours)	FLOT N = 87	FLOT + RAM N = 86	P-value
≤ T1	22 (25%)	17 (20%)	
T2	10 (12%)	12 (14%)	
T3	33 (38%)	49 (57%)	
T4	12 (14%)	6 (7%)	
N0	34 (39%)	43 (50%)	
Réponse histo. Majeure*	26 (30%)	23 (27%)	0,7363
Résection R0	72 (83%)	83 (97%)	0,0049

(*) Réponse histologique majeure = réponse complète ou presque complète selon le score de régression de Becker

S.E. Al-Batran *et al.*, ASCO® 2020, Abs.#4501

cessitant une œsogastrectomie trans-thoracique.

Au total, même si la phase II de cette étude est négative au regard de son objectif principal, l'augmentation du taux de résection R0 par la Ramucirumab

a convaincu les auteurs de la poursuivre en phase III (en excluant les patients avec tumeur Siewert1).

(1) C.S. Fuchs, *Lancet*, 2014 ; H. Wilke, *Lancet Oncol.*, 2014

Adénocarcinomes œsogastriques avancés, chimiothérapie + Nivolumab : un nouveau standard de première ligne. Étude CHECKMATE-649

M. Moelher *et al.*, ESMO® 2020, Abs.#LBA6-PR

Le traitement standard de première ligne (L1) des adénocarcinomes (ADK) œsogastriques HER2- avancés repose actuellement sur une chimiothérapie (CT) à base de platine. Dans ce contexte, l'objectif de la phase III CHECKMATE-649 était d'évaluer l'intérêt d'une association CT + Nivolumab (NIVO) versus Nivolumab + Ipilimumab (IPI) versus CT seule en L1 des ADK œsogastriques (gastriques ; jonction (JOG) et 1/3 inférieur de l'œsophage) HER2- avancés.

Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

Etude CheckMate 649 : design

N = 1581 patients, soit 995 (60% avec PD-L1 CPS ≥ 5)

Stratification : PD-L1 (≥1% vs <1%); région (Asie vs le reste); ECOG 0 vs 1, CT (FOLFOX vs XELOX)

Cut off des données : 27 mai 2020, suivi minimum de 12.1 mois

- ▶ 2 critères principaux : SG et SSP chez les patients avec score CPS ≥ 5
- ▶ Analyse SG chez patients avec score CPS ≥ 1 si critère principal positif

M. Moelher *et al.*, ESMO® 2020, Abs.#LBA6-PR

Concernant les bras de traitements, le groupe CT +/- Nivo recevait Xelox ou Folfox +/- Nivo (360 mg/3 sem. ou 240 mg/2 sem. selon la CT) et le groupe Nivo + IPI recevait du Nivo (1 mg/kg) et IPI (3 mg/kg) toutes les 3 sem. pour 4 cycles puis Nivo (240 mg/2 sem.).

La communication en session présidentielle avait comme objectif de donner les résultats du double critère de jugement de survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) chez les patients avec CPS ≥ 5 randomisés entre CT + Nivo versus CT seule.

Au total, 1581 patients ont été randomisés entre les deux bras dont 955 patients (60 %) avec un CPS ≥ 5, correspondant à 473 dans le bras CT + Nivo et 482 dans le bras CT seule. Les principales caractéristiques étaient équilibrées avec notamment sur l'ensemble de la population : une

tumeur primitive gastrique/JOG/œsophage dans 69,5/18/12,5 % ; une maladie métastatique dans 96 %, une répartition non asiatiques/asiatiques de 75/25 %, ECOG 1 dans 58,5 % et un statut MSI dans 3,5 %. La répartition Xelox/Folfox était également équilibrée (51,5/48,5 %).

Sur la base d'un suivi minimum de 12 mois, l'étude est positive sur son double critère principal avec l'association CT + Nivo qui est associée à :

- une augmentation significative de la SSP et la SG dans la population CPS ≥ 5 , respectivement 7,7 *versus* 6 mois (HR : 0,68, IC 95 : 0,56-0,86, $p < 0,0001$) et 14,4 *versus* 11,1 mois (HR : 0,71, IC 95 : 0,59-0,86, $p < 0,0001$). Le bénéfice était observé dans l'ensemble des sous-groupes,
- le bénéfice en SG était également retrouvé chez les patients avec CPS ≥ 1 (HR : 0,77, IC 95 : 0,64-0,92, $p = 0,0001$) ainsi que pour l'ensemble des patients randomisés (HR : 0,80, IC 95 : 0,68-0,94, $p = 0,0002$),
- une augmentation significative du taux de réponse : 60 *versus* 45 %, $p < 0,0001$ avec une durée de réponse de 9,5 mois contre 7 mois dans le groupe CT,
- au sein de l'ensemble de la population randomisée, les toxicités de grade 3-4 étaient de 59 % dans le bras CT + Nivo et 44 % dans le bras CT. Une interruption du traitement a été nécessaire dans 17 % et 9 % avec un taux de

Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

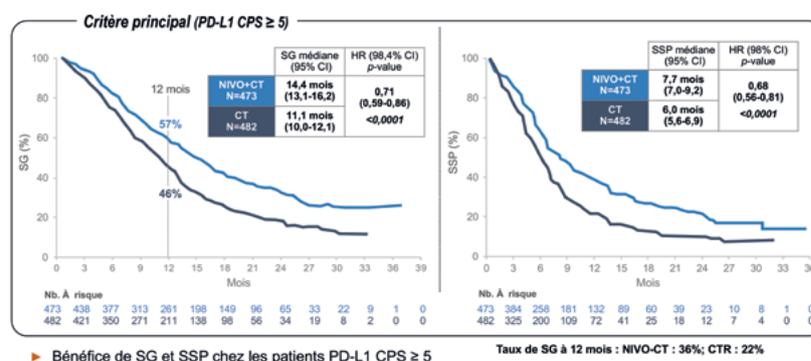
Etude CheckMate 649 : caractéristiques des patients

	NIVO + CT	CT
Âge médian	63 (18-99)	62 (23-90)
Hommes, %	70	72
Non asiatiques/asiatiques, %	75/25	76/24
ECOG 1, %	59	58
Tumeur primitive		
Gastrique	70	69
Jonction oeso-gastrique	18	18
Œsophage (ADK)	12	13
Maladie métastatique, %	96	96
Métastases hépatiques, %	40	45
Cell. Bagues à chaton, %	15	14
MSS/MSI	89/4	88/3
Protocole CT (FOLFOX/XELOX)	51/41	52/48

M. Moelher et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA6-PR

Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

Etude CheckMate 649 : SG et SSP score CPS ≥ 5 : étude positive



M. Moelher et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA6-PR

décès toxique de 2 % et 1 % dans le bras CT + Nivo et le bras CT, respectivement.

L'étude est positive sur son double critère principal de SSP et SG dans la population CPS ≥ 5 ainsi que de l'ensemble de la population. **L'association CT**

+ Nivo représente un nouveau standard thérapeutique en première ligne des cancers gastriques/JOG/œsophage avancés, ces résultats étant à mettre en perspective de ceux de l'étude ATTRACTION-4 communiqués lors de la même session présidentielle.

Adénocarcinomes œsogastriques avancés. Le Nivolumab confirme sa place de nouveau standard avec la chimiothérapie en première ligne. Résultats de l'étude ATTRACTION-4 (ONO-4538-37)

N. Boku et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA7-PR

La survie médiane des cancers de la jonction œsogastrique métastatiques HER négatif est de moins d'un an. Le Nivolumab améliore la survie globale chez des patients lourdement pré-traités pour un cancer gastrique ou de la jonction œsogastrique avancé ou en récidive.

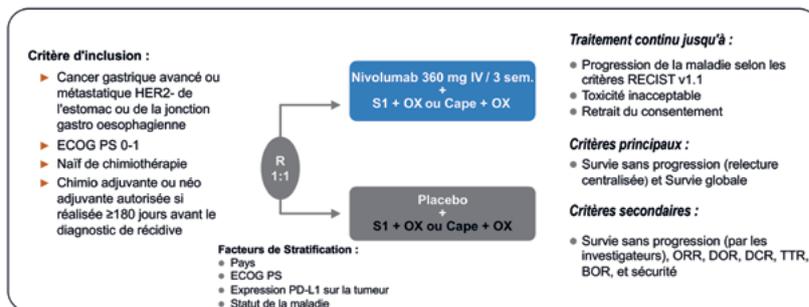
L'étude ATTRACTION-4 est une étude randomisée, multicentrique de phase II/III visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du Nivolumab + la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule en première ligne chez des patients atteints d'un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2-négatif.

Les résultats présentés correspondent à la partie en double aveugle de la phase III et ont été communiqués dans la foulée de l'étude CHECKMATE-649 (ESMO® 2020, Abs.#LBA6-PR) qui a montré un bénéfice en survie globale et en survie sans récidive de l'association Nivolumab + chimiothérapie versus la chimiothérapie seule dans cette indication notamment mais pas seulement lorsque la tumeur présentait un CPS ≥ 5 .

L'étude ATTRACTION-4 est une étude entièrement asiatique qui a inclus les patients indépendamment de la valeur du CPS. Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir du Nivolumab + de la chimiothérapie (S-1 + Oxaliplatine ou Capécitabine + Oxaliplatine) ou de la chimiothérapie seule + placebo. Le Nivolumab ou le placebo a été administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la progression ou une toxicité inacceptable. Les objectifs principaux étaient la survie sans progression et la survie globale.

Chimiothérapie +/- Nivolumab chez les patients présentant un adénocarcinome gastrique/œso-gastrique avancé ou récidivant

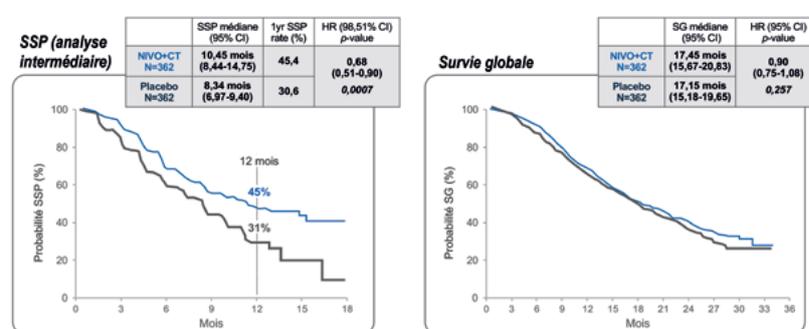
Étude ATTRACTION-4 (ONO-4538-37)



N. Boku et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA7-PR

Chimiothérapie +/- Nivolumab chez les patients présentant un adénocarcinome gastrique/œso-gastrique avancé ou récidivant

Étude ATTRACTION-4 (ONO-4538-37)



N. Boku et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA7-PR

Au total, 724 patients asiatiques ont été randomisés et 362 ont été inclus dans le bras Nivolumab.

- La survie sans progression lors de l'analyse intermédiaire était significativement supérieure dans le bras Nivolumab + chimiothérapie (HR : 0,68 ; IC 95 % 0,51-0,90 ; $p = 0,0007$; 10,5 versus 8,3 mois).
- Lors de l'analyse finale pour la survie globale avec un suivi médian de 26,6 mois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (HR : 0,90 ; IC 95 % 0,75-1,08 ; $p = 0,257$; 17,5 versus 17,2 mois), alors que la durée de la survie

sans progression était toujours significativement allongée.

- Le taux de réponse objective était plus élevé dans le groupe chimiothérapie + Nivolumab que dans le groupe chimiothérapie (57,5 % contre 47,8 % ; $p = 0,0088$).
- L'incidence des événements indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 était de 57,9 % et 49,2 % dans les groupes Nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule, respectivement.

Cette étude est positive sur son critère principal de survie sans progression mais sans bénéfice en survie globale, **ce qui pourrait être expliqué par**

la fréquence de l'immunothérapie dans les lignes ultérieures en Asie. L'association du Nivolumab à la chimiothérapie semble gérable. Il est à regretter que les résultats n'aient

pas été stratifiés en fonction du statut CPS de la tumeur.

Quoi qu'il en soit, avec les résultats de l'étude CHECKMATE-649, la place du Nivolumab comme nouveau standard de première

ligne en association à la chimiothérapie en cas d'adénocarcinome œsogastrique avancé semble bien acquise, surtout s'il s'agit d'une tumeur CPS ≥ 5 .

Cancers gastriques avancés en deuxième ligne.

Intérêt incertain du Pembrolizumab. Étude KEYNOTE-061

C.S. Fuchs et al., ASCO® 2020, Abs.# 4503

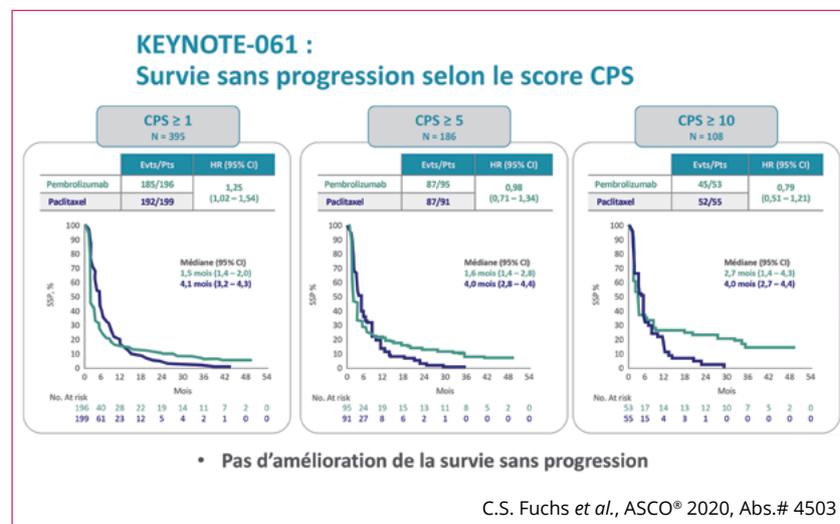
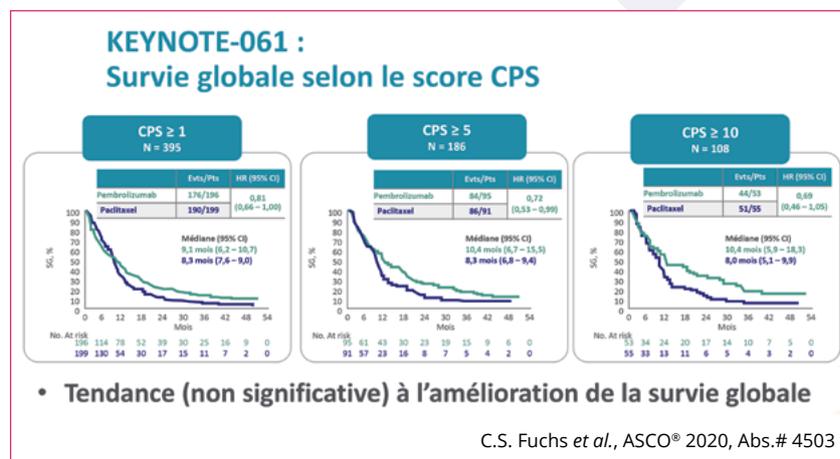
L'étude KEYNOTE-061 est une étude de phase III ayant évalué le Pembrolizumab (versus Paclitaxel) en deuxième ligne ou + des adénocarcinomes gastriques métastatiques.

Les résultats, publiés en 2018, avaient déçu puisque l'étude était négative (à l'instar de l'étude JAVELIN-300 ayant évalué l'Avelumab en troisième ligne versus Paclitaxel ou Irinotécan [1]) alors que ceux de l'étude ATRACTION-02 évaluant le Nivolumab versus placebo en troisième ligne avaient été positifs (2).

L'objectif de l'étude était la survie sans progression et la survie globale chez les sujets porteurs d'une tumeur avec score CPS ≥ 1 (n = 395 inclus). Le suivi médian était de 8,5 mois et seules une meilleure durée de réponse et une meilleure tolérance du Pembrolizumab avaient pu être mises en évidence.

Les résultats sont maintenant présentés avec deux ans de suivi supplémentaires :

- la survie globale tend à être améliorée par le Pembrolizumab sans atteindre de significativité : 9,1 versus 8,3 mois (HR : 0,81 [0,66-1]),
- la survie sans progression n'est pas améliorée,
- le taux de réponse n'est pas majoré (16,3 % versus 13,6 %) mais la durée de réponse est prolongée (19,1 versus 5,2 mois),
- enfin, la meilleure tolérance du Pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie est confirmée.



L'analyse des sous-groupes CSP ≥ 5 et CPS ≥ 10 montre une tendance à un bénéfice du Pembrolizumab se majorant avec l'élévation du CPS ; la différence apparaissant significative uniquement pour le taux de réponse majoré en cas de CPS ≥ 10 (24,5 % versus 9,1 %).

Avec deux ans de plus de recul, l'étude reste donc négative. Ces résultats confirment néanmoins l'intérêt de l'immunothérapie dans le traitement des can-

cancers gastriques avancés, certains patients étant longtemps stabilisés ou répondeurs. Le sous-groupe tirant un bénéfice reste à identifier, le niveau de score CPS demeure une piste.

Néanmoins, des analyses exploratoires complémentaires ont fait l'objet d'une présentation indépendante (#4512, C.S. Fuchs et al.) et démontrent une forte association entre la charge mutationnelle tumorale (TMB) et

la réponse au Pembrolizumab (mais pas avec le Paclitaxel) indépendamment du statut PD-L1. **Le TMB est donc un candidat sérieux comme marqueur prédictif de réponse.**

Rappelons que les tumeurs gastriques MSI sont également de bonnes candidates à l'immunothérapie mais cette notion, connue par ailleurs, n'a pas été recherchée dans ce travail.

(1) K. Shitara *et al.*, *Lancet*, 2018 ; 392 : 123-33

(2) Y.L. Bang *et al.*, *Ann. Oncol*, 2018

Cancers de l'estomac avancés. Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd ; DS-8201), efficace même en cas de faible expression de HER2 !

K. Yamaguchi *et al.*, *ESMO® 2020*, Abs.#1422MO

Le Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) est un anticorps conjugué associant une IgG1 anti-HER2 de séquence identique au Trastuzumab à un inhibiteur de topoisomérase I. Cette molécule a d'abord été développée dans le cancer du sein avancé HER2+, où elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché américaine et au Japon, suite à une étude de phase III positive. Le T-DXd a la capacité de diffuser à travers les membranes cellulaires après internalisation, permettant un effet cytotoxique sur les cellules voisines n'exprimant pas HER2 (effet *bystander*), avec une activité bien documentée dans le cancer du sein avec expression faible d'HER2.

L'étude de phase II DESTINY-GASTRIC-01 a évalué le T-DXd (6,4 mg/kg toutes les 3 semaines) chez des patients asiatiques (Japon/Corée) ayant un adénocarcinome gastrique ou de la JOG ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures. Les premiers résultats, concernant la cohorte de patients HER2+ (3+ en immunohistochimie [IHC] ou 2+ en IHC/ISH-positifs, tous pré-traités par Trastuzumab, n = 187), ont été présentés à l'ASCO® 2020. Aucun agent anti-HER2 n'avait montré jusque-là son efficacité au-delà de la première ligne dans cette indication. Ces résultats ont montré une activité intéressante du T-DXd avec un

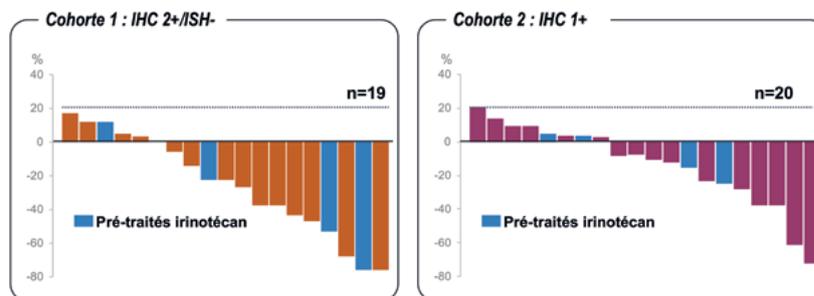
Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) chez les patients avec adénocarcinome gastrique ou de la JOG avancé HER 2-faible

	Cohorte exploratoire #1 IHC 2+/ISH négative (n=20)	Cohorte exploratoire #2 IHC 1+ (n=24)
Taux de RO	36,8% - (n=7)	19,0% - (n=4)
Taux de RO confirmée	26,3% - (n=5)	9,5% - (n=2)
Taux de contrôle de la maladie	89,5% - (n=17)	71,4% - (n=15)
Survie globale, médiane (mois)	7,8	8,5
Survie sans progression, médiane (mois)	4,4	2,8

K. Yamaguchi *et al.*, *ESMO® 2020*, Abs.#1422MO

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) chez les patients avec adénocarcinome gastrique ou de la JOG avancé HER 2-faible

Meilleure réponse par rapport à la baseline



K. Yamaguchi *et al.*, *ESMO® 2020*, Abs.#1422MO

taux de réponse objective (RO) confirmée de 42,9 % contre 12,5 % avec la chimiothérapie au choix de l'investigateur et une survie globale (SG) médiane de 12,5 mois contre 8,4 mois (HR : 0,59, $p = 0,0097$).

• Les résultats présentés à l'ESMO® 2020 concernent les cohortes exploratoires de patients avec une expression faible de HER2 (cohorte 1 : IHC 2+/ISH négative, n = 20 ; cohorte 2 : IHC 1+, n = 24). Les patients, tous asiatiques, avaient reçu

une médiane de deux lignes de traitement (dont Irinotécan chez 18 %, Ramucirumab chez 84 %, et anti-PD-1/PD-L1 chez 32 %).

• Le taux de réponses objectives confirmées (objectif principal) était de 26,3 % dans la cohorte 1 et 9,5 % dans la cohorte 2, et les SG médianes respectivement de 7,8 et 8,5 mois.

Le profil de toxicités était similaire à celui précédemment rapporté, essentiellement digestives et hématologiques, et avec un cas de pneumopathie

interstitielle diffuse dans chaque cohorte.

Au total, **ces résultats exploratoires montrent une activité du T-DXd chez les patients ayant une expression faible d'HER2+**,

bien que plus limitée que chez les HER2+. Cette activité s'expliquerait par l'effet *bystander*. Le T-DXd est une molécule à suivre dans les cancers de l'estomac, en particulier HER2 positifs ; les

données concernant son activité en population non-asiatique seront apportées par l'étude DESTINY-GASTRIC-02, actuellement en cours aux États-Unis et en Europe.

Cancers du rectum

Cancers du rectum localisés. Folfirinox en induction avant la RCT, un nouveau standard. Étude française PRODIGE-23

T. Conroy et al., ASCO® 2020, Abs.#4007

Les résultats de l'étude PRODIGE-23 étaient très attendus. Elle testait l'intérêt d'une chimiothérapie première par mFolfirinox chez des patients atteints de cancer du rectum dans une stratégie de « Total Neoadjuvant Treatment » (TNT).

461 patients âgés de 18 à 75 ans, en bon état général (PS : 0-1), et atteints d'un adénocarcinome rectal classé T3 à risque ou T4 en IRM, ont donc été inclus pour recevoir un traitement classique (Cap50 puis chirurgie TME 7 semaines après) ou une chimiothérapie première par mFolfirinox (Ox : 85/IRI : 180/LV : 400/5FUci : 2400) pour 6 cycles avant leur traitement classique. La chimiothérapie post-opératoire par Folfox ou Capécitabine était proposée pour 6 mois dans le bras contrôle et seulement 3 mois dans le bras expérimental ayant déjà reçu une chimiothérapie pré-opératoire.

L'objectif principal était la survie sans maladie avec une DFS à 3 ans attendue de 10 % supérieure dans le bras expérimental.

- Les auteurs montrent que le mFolfirinox est bien toléré, avec les toxicités habituelles de cette polychimiothérapie (hématologiques et digestives essentiellement) et que **92 % des patients**

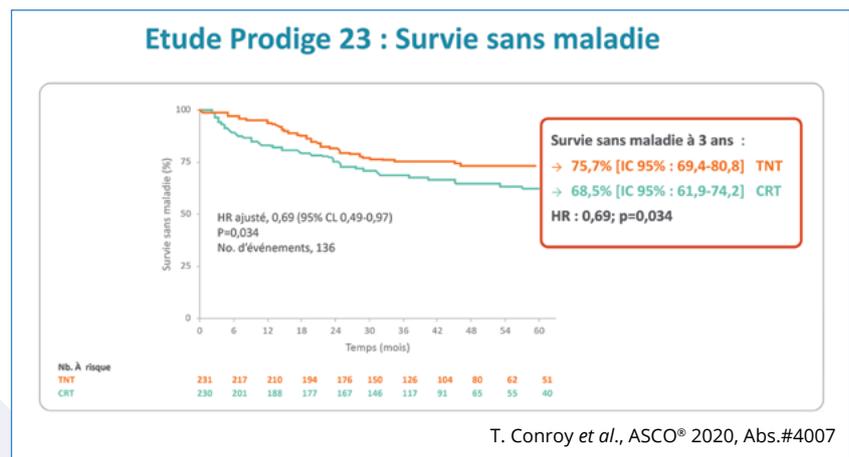
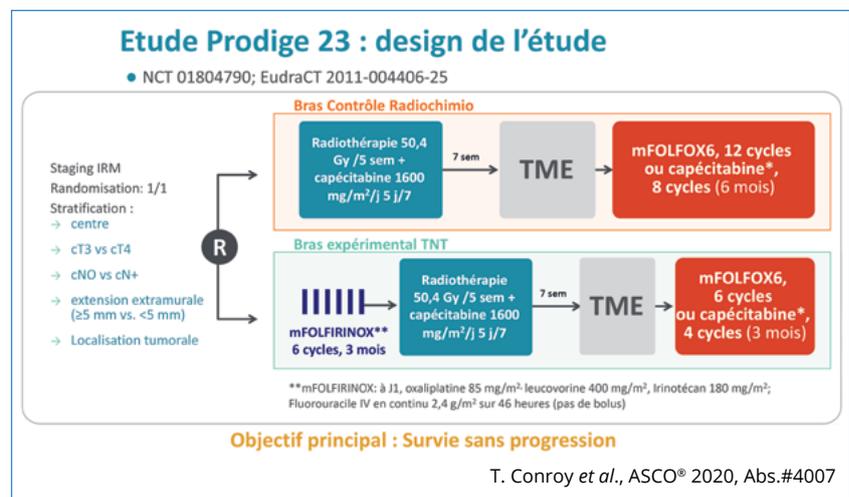
peuvent recevoir l'ensemble des cycles prévus.

- La radiochimiothérapie était un petit peu moins souvent réalisable chez les patients ayant reçu le Folfirinox au préalable (94,8 % versus 98,7 %) et la

Capécitabine devait être plus souvent arrêtée.

- En revanche, la pièce opératoire était plus souvent stérilisée (ypT0N0).

- Avec un suivi médian de 46 mois, on observait une DFS



à 3 ans de 68,5 % dans les bras contrôle *versus* 75,7 % dans le bras TNT (HR : 0,69, $p = 0,034$).

- La survie sans métastase à 3 ans était aussi améliorée dans le bras TNT (78,8 % *versus* 71,7 % ; HR : 0,64, $p = 0,017$).

- Enfin, la qualité de vie des patients au cours du temps était discrètement meilleure chez les patients ayant bénéficié de la stratégie TNT.

La stratégie TNT avec 3 mois de mFolfinox préalablement

à la radiochimiothérapie et à la chirurgie rectale, devient avec cette étude un standard dans les volumineux adénocarcinomes du rectum (T3+/T4).

Cancers du rectum localisés. Folfinox en induction avant la RCT : données actualisées de PRODIGE-23

C. Borg et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA2

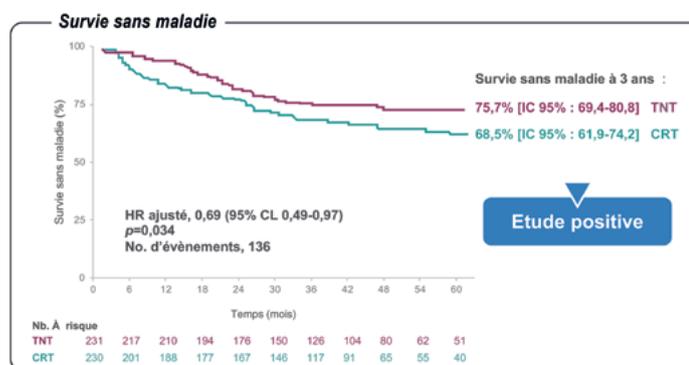
PRODIGE-23 est une étude multicentrique française, communiquée pour la première fois à l'ASCO cette année (ASCO 2020®, Abs.#4004) et qui propose un nouveau standard dans le cancer du rectum localement avancé reposant sur une chimiothérapie d'induction par Folfinox (6 cures) suivie d'un radiochimiothérapie (CAP50) puis de la chirurgie.

La présentation lors du congrès a permis de confirmer les résultats et montrer que le Folfinox néoadjuvant à la RCT-chirurgie en comparaison au traitement standard RCT CAP50-chirurgie :

- augmente la survie sans maladie à 3 ans : 75,7 % *versus* 68,5 %,
- augmente le taux de chirurgie à visée curative : 100 % *versus* 96,3 %,
- augmente le taux de réponse pathologique complète : 27,8 % *versus* 12,1 %,
- augmente la survie sans métastase à 3 ans : 78,8 % *versus* 7 %,
- ne procure pas de différence en rechute locale : 4,8 % *versus* 7 %,
- expose à moins d'effets secondaires grade 3/4 en post-opératoire : 44,4 % *versus* 1 %,
- expose à moins de neutropénie grade 3/4 en post-opératoire : 5,6 % *versus* 18,1 %,

Folfinox en néo-adjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

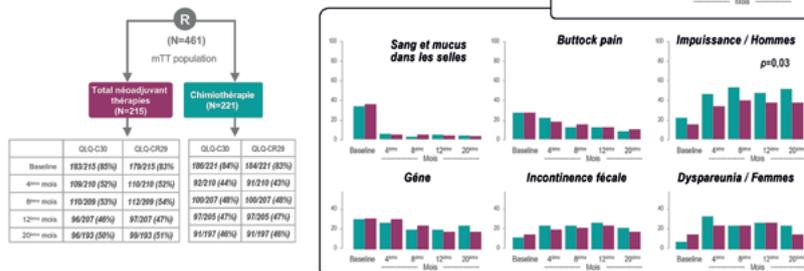
Résultats : Survie sans maladie (critère principal)



C. Borg et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA2

Folfinox en néo-adjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

Résultat : QdV (objectif secondaire)
 Pas de différence



C. Borg et al., ESMO® 2020, Abs.#LBA2

- et ne procure pas de différence de QoL (QLQ-C30 ; QLQ-CR29).

Si les données de survie globale ne sont pas encore communiquées, la séquence

Folfinox-RCT CAP50 représente une nouvelle option pré-opératoire des cancers du rectum localement avancés chez les patients éligibles au traitement.

Cancers du rectum : un renforcement du traitement néoadjuvant

Étude hollandaise TNT

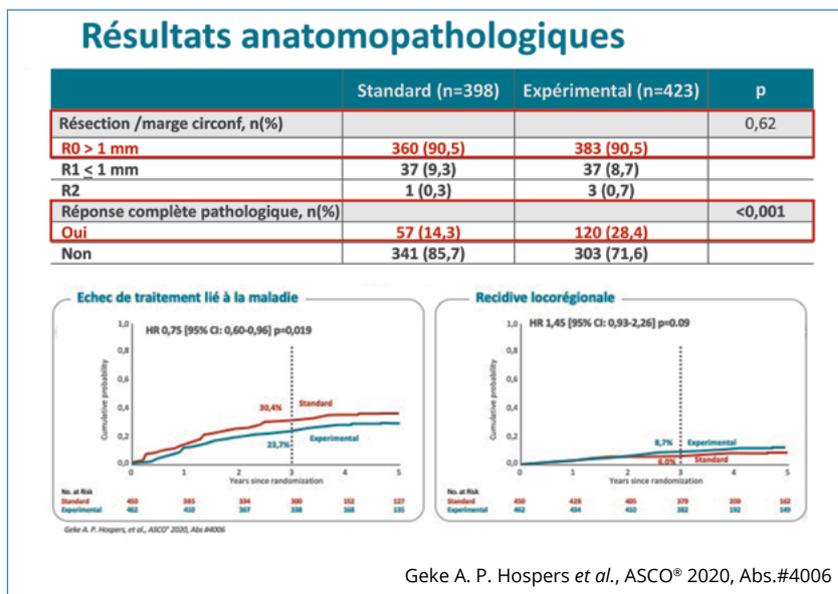
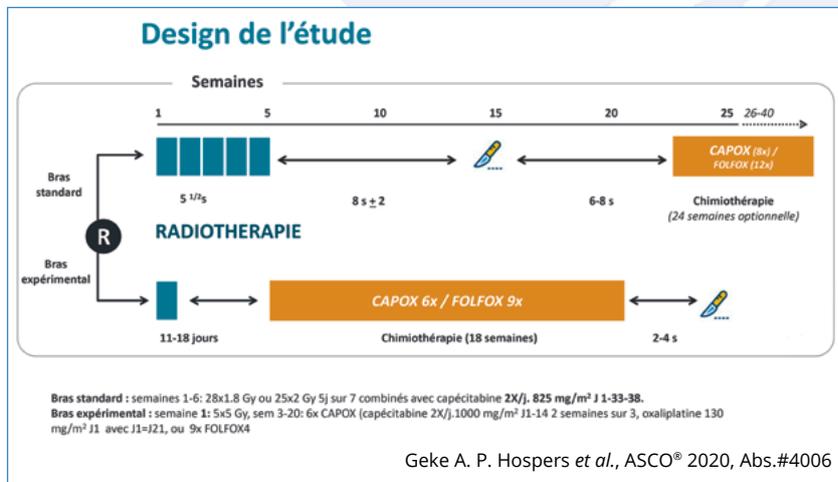
G. Hospers et al., ASCO® 2020, Abs.#4006

Dans le même esprit que l'essai PRODIGE-23, un essai international coordonné par les Pays-Bas, a voulu évaluer la TNT (Total Neoadjuvant Treatment) dans le cancer rectal localement avancé face à une approche traditionnelle.

Le but recherché étant de diminuer le taux de rechutes métastatiques sans perdre en contrôle local, objectif que la chimiothérapie adjuvante classique n'a pas atteint formellement si l'on excepte l'essai coréen de phase II ADORE. Dans cette étude, étaient donc inclus des patients OMS 0-1 avec volumineux adénocarcinome rectal non métastatique, (en IRM : T4 et/ou N2 et/ou envahissement du mésorectum). Les patients étaient randomisés entre :

- bras standard : ARCC Cape50 puis chirurgie TME à 8 (±2) semaines suivies ou non d'une chimiothérapie adjuvante avec Oxaliplatine (selon la politique du centre) 6 mois.
- ou bras expérimental : radiothérapie accélérée 5x5 suivie 11-18 J d'une chimiothérapie de 18 semaines par Folfox (9 cures) ou Capox (6 cures) puis 2-4 semaines plus tard de la chirurgie TME.

L'objectif principal était le taux d'échec du traitement (lié au CCR). Entre 2011 et 2016, 920 patients ont été randomisés (80 % OMS 0,30 % T4 et plus de 60 % avec plusieurs facteurs de risque). En termes de toxicité sévère, plus de neuropathies étaient notées dans le bras standard (8 % versus 4 %), alors que plus de complications vasculaires et de diarrhées étaient enregistrées dans le traitement TNT (diarrhée 17,6 %). Le taux d'accès à la chirurgie était identique (90 %) de même que le type de chirurgie (90 % R0 et même taux de préservation



sphinctérienne) et les complications post-opératoires.

- En termes de réponse histologique, le taux de ypRC était doublé de 14 % à 28 % par le traitement expérimental.
- À 3 ans, le taux d'échec du traitement était de 23,7 % dans le bras expérimental versus 30,4 % dans le bras standard (HR : 0,75, p = 0,019).
- La survie sans métastases était également améliorée (rechute métastatique à 3 ans 20 % versus 26,8 %, HR : 0,69, p = 0,005).
- Les taux de rechute locale (8,7 % exp. versus 6,0 standard à 3 ans) et la survie globale étaient équivalents.

Au final, il est frappant de constater la robustesse des résultats du bras TNT qui donnent dans cette étude de plus de 900 patients un bénéfice très similaire à celui obtenu dans l'essai français PRODIGE-23 avec le Folfirinox. Le protocole hollandais semble potentiellement plus accessible avec une radiothérapie courte et une double chimiothérapie au lieu d'une RT longue et une triple chimiothérapie, mais le contrôle local semble meilleur avec le Folfirinox.

Cancers du rectum. Stratégie « Watch and Wait » après radiochimiothérapie intensifiée, une façon de conserver son rectum !

L.H. Jensen et al., ESMO® 2020, Abs.#400MO

Si depuis l'ASCO® 2020, l'étude PRODIGE-23 (ASCO® 2020, Abs.#4004) a suggéré une nouvelle option thérapeutique dans le cancer du rectum localement avancé reposant sur une chimiothérapie d'induction par Folfirinox, 6 cures, suivie de la RCT CAP50 puis de la chirurgie, de nouvelles stratégies visant la préservation rectale chez les patients répondeurs à la séquence initiale de RCT+/-CT sont également activement étudiées.

L'étude présentée au congrès est une phase II dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse clinique complète (RCc) obtenue à 12 semaines après une séquence initiale de RCT optimisée basée

sur une RT de 62 Gy sur le lit tumoral, de 52 Gy sur les aires ganglionnaires. L'irradiation était délivrée en 28 fractions et associée à la Capécitabine. Les patients en RCc bénéficiaient d'un suivi régulier et d'une chirurgie de rattrapage en cas de rechute selon la stratégie dite « Watch and Wait ».

Au total, 108 patients sur trois centres ont été inclus entre 2015 et 2019 correspondant à 15 % de tumeur T1, 54 % de T2, 31 % de T3 et 29 % de N+. La dose complète de RT a été délivrée chez 104/108 (96 %) et de Capécitabine chez 80/108 (74 %).

À 12 semaines, une RCc était observée chez 90/108 (83,3 %) et 13 patients ont été opérés. Les toxicités de grade 3-4 étaient peu fréquentes, principalement

la diarrhée (7 %), la constipation (2 %), les nausées/vomissements (1 %), les douleurs (1 %) et les toxicités cutanées (1 %). Les données de suivi n'ont pas été encore communiquées.

À l'instar de l'étude RAPIDO, communiquée également à l'ASCO® (Abs.#4006), **ces résultats préliminaires suggèrent que de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la réponse clinique au traitement d'induction (tumorectomie de clôture ; « Watch and Wait ») pourraient être pertinentes pour certains patients sélectionnés.** Des études randomisées comparatives sont nécessaires pour confirmer ces résultats et préciser la place de ces stratégies dans la prise en charge des patients traités pour un cancer du rectum.

Cancers du côlon en situation adjuvant

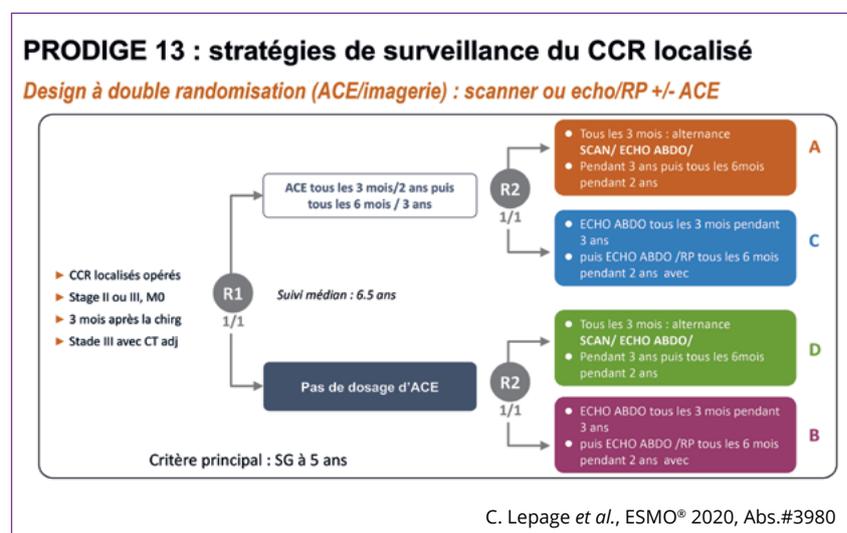
Surveillance des cancers colorectaux opérés. Étude PRODIGE-13

C. Lepage et al., ESMO® 2020, Abs.#3980

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de différentes modalités de surveillance sur la survie globale des patients opérés pour un cancer colorectal localisé (CCR) stade II-III.

Le design de PRODIGE-13 reposait sur une double randomisation :

- la première testant une surveillance intensive (scanner tous les 6 mois) *versus* surveillance standard (échographie abdominale tous les 3 mois et radiographie thoracique tous les 6 mois),

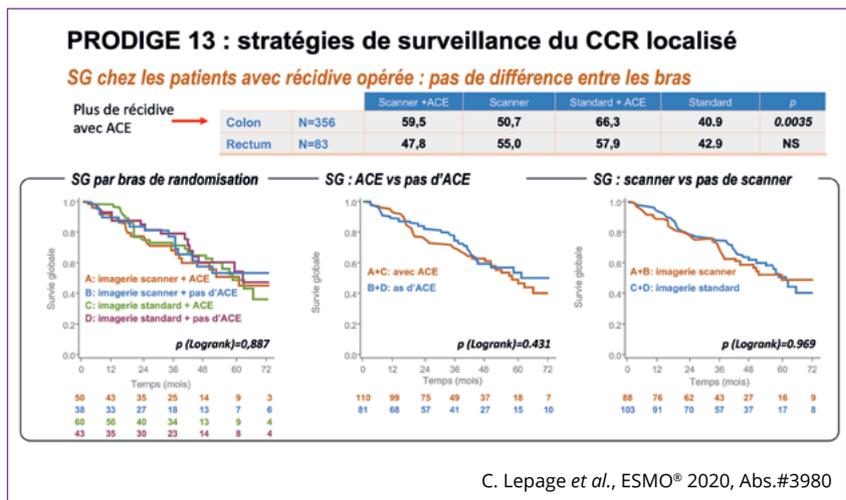
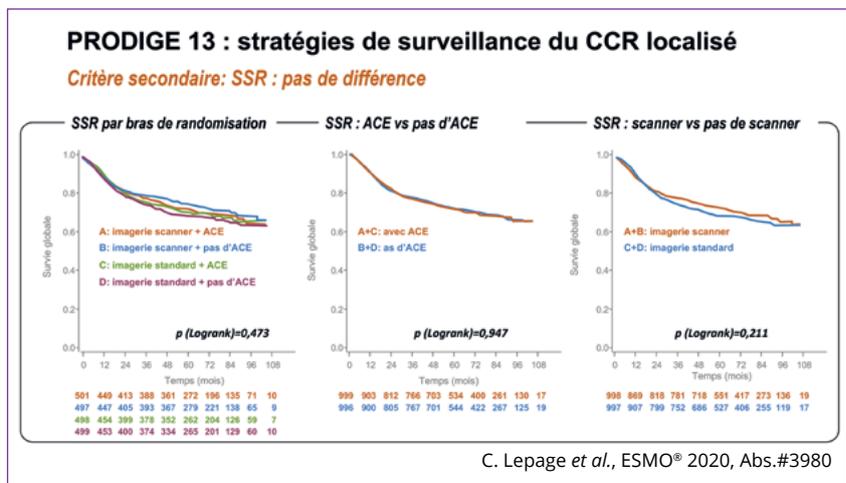
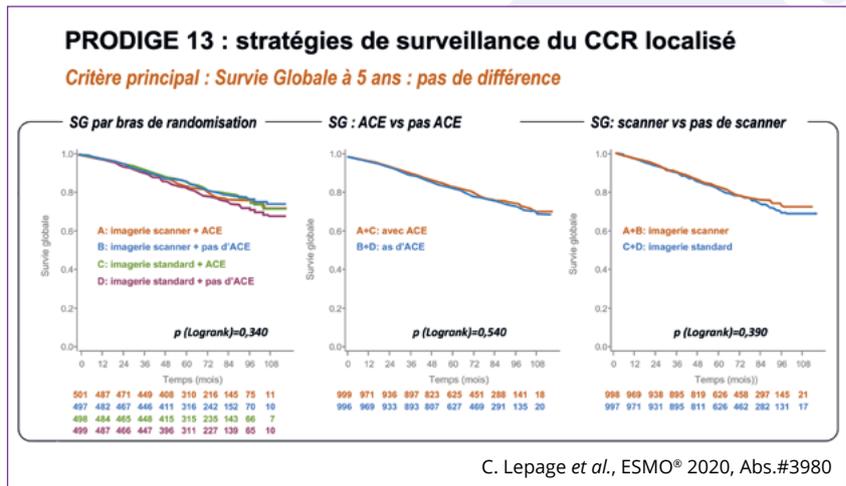


- la seconde testant l'intérêt du dosage de l'ACE *versus* pas de dosage. Au total, 1995 patients ont été inclus, respectivement 501 dans le groupe scanner + ACE, 497 dans le groupe scanner seul, 408 dans le groupe surveillance standard seul et 499 dans le groupe standard + ACE.
- Concernant les caractéristiques initiales, il y avait environ 48 % et 52 % de stade II et III, respectivement et 16 % de cancer du rectum.

• Concernant le critère principal de jugement, **il n'y avait pas de différence majeure sur la survie globale entre les quatre groupes. Les résultats étaient identiques sur la survie sans récurrence.**

- Pour le sous-groupe des patients traités pour un cancer colique avec récurrence (n = 356), les résultats ont montré un taux plus important de chirurgie curative dans le groupe surveillance intensive scanner + ACE mais sans traduction à ce stade sur la SG de ces patients entre les quatre modalités de surveillance.

Les résultats de l'étude PRODIGE-13 montrent que la réalisation d'une surveillance intensive et du dosage de l'ACE n'a pas d'impact significatif sur la survie globale chez les patients traités pour un cancer colique localisé stade II et III. Ces résultats sont-ils suffisants pour changer de paradigme dans la surveillance du CCR localisé ? Comme cela a été discuté lors de la session, des études complémentaires sur des populations plus homogènes et intégrant de nouveaux biomarqueurs comme l'ADNtc sont nécessaires avant de décider d'un changement profond des modalités de surveillance dans le CCR localisé.



Traitement néoadjuvant des cancers coliques.

Actualisation des données de l'essai FOXTROT

J.F. Seligman et al., ASCO® 2020, Abs.#4013

L'essai FOXTROT présenté en oral l'année dernière à l'ASCO avait randomisé 1052 patients atteints d'adénocarcinomes coliques jugés au scanner cT3-4 cN0-2 entre chimiothérapie péri-opératoire (6 semaines de traitement néoadjuvant avec Oxaliplatine) ou traitement adjuvant standard. L'essai était négatif sur son objectif principal (taux de récurrence à 2 ans, 13,6 % versus 17,2 %, $p = 0,08$) mais les données de *down-staging* robustes donnaient au traitement néoadjuvant un statut d'option thérapeutique en cas de volumineuse tumeur opérable d'emblée.

- L'actualisation des données permet de montrer **une efficacité particulière du traitement néoadjuvant dans le sous-groupe des côlons gauches (14,8 % de rechute versus 22,2 %, HR : 0,58)** qui n'existe pas dans les côlons droits (dans les deux bras 16,5 %, HR : 0,97).
- Il en est de même dans les volumineuses tumeurs jugées cT4 (19,2 % de rechute versus 30,8 %, HR : 0,59) mais pas pour les T3.
- Sur le plan moléculaire, les tumeurs MSS semblaient plus bénéficier du traitement néoadjuvant que les tumeurs MSI.

Peut-on identifier les patients répondeurs ?

• Bénéfice d'une approche néoadjuvante pour les tumeurs coliques gauches

Localisation T primitive :	Rechutes/patients		(O-E)	Var	O.R & IC 95%	
	Pré + Post	Post-uniquement			Pré + Post	Post-uniquement
Droite	56/340 (16,5%)	29/174 (16,7%)	-0,59	18,85	0,97	(0,62 – 1,52)
Gauche	53/358 (14,8%)	40/180 (22,2%)	-10,69	19,94	0,58	(0,38 – 0,91)
Subtotal	109/698	69/354	-11,28	38,79	0,75	(0,55 – 1,02)

Test d'hétérogénéité entre les sous-groupes : $\chi^2_1 = 2,47$; $p = 0,1$

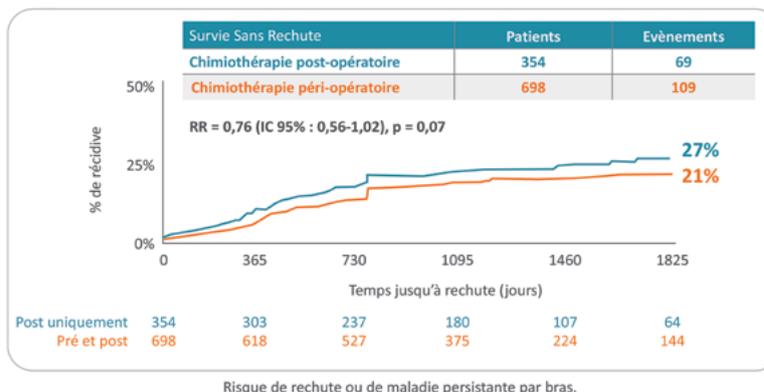
• Bénéfice d'une approche néoadjuvante pour les tumeurs T4

Stade radiologique :	Rechutes/patients		(O-E)	Var	O.R & IC 95%	
	Pré + Post	Post-uniquement			Pré + Post	Post-uniquement
T3, < 5 mm	25/177 (14,1%)	11/88 (12,5%)	0,54	7,77	1,07	(0,53 – 2,17)
T3, > 5 mm	50/344 (14,5%)	30/175 (17,1%)	-4,36	17,35	0,78	(0,49 – 1,25)
T4	34/177 (19,2%)	28/91 (30,8%)	-7,30	13,70	0,59	(0,35 – 1,00)
Subtotal	109/698	69/354	-11,12	38,83	0,75	(0,55 – 1,03)

Test d'hétérogénéité entre les sous-groupes : $\chi^2_1 = 1,84$; $p = 0,4$
 Test de tendance entre les sous-groupes : $\chi^2_1 = 1,83$; $p = 0,2$

J.F. Seligman et al., ASCO® 2020, Abs.#4013

Survie Sans Rechute



J.F. Seligman et al., ASCO® 2020, Abs.#4013

Au total, en attendant la publication définitive, le clinicien peut retenir de FOXTROT qu'en cas de tumeur colique localement avancée, et spécialement cT4,

côlon G et MSS, la chimiothérapie néoadjuvante représente une option thérapeutique intéressante.

IDEA : données matures de survie globale

A.F. Sobrero et al., ASCO® 2020, Abs.#4004

Les résultats de survie sans récurrence à long terme et de survie globale des études du consortium IDEA ont été présentés par le professeur Sobrero.

Cette analyse poolée de six études déjà présentée en 2017 pour la DFS

et publiée dans le *N. Engl. J. Med.* comparait 3 mois versus 6 mois de chimiothérapie adjuvante par Capox ou Folfox chez des patients opérés d'un cancer colique de stade III. Elle montrait que les résultats étaient différents :

- en fonction du traitement choisi par l'investigateur Capox ou Folfox,

- en fonction du stade TNM de la tumeur classée à haut risque (40 % ; T4 et/ou N2) ou à bas risque (60 % ; T1-3/N1).

Les conclusions étaient que 6 mois de Folfox semblaient souhaitables pour les stades III à haut risque mais que 3 mois de Capox étaient suffisants pour les stades III à bas

risque. Cette année, l'analyse à plus long terme, confirme avant tout la très nette diminution de toxicité avec un traitement plus court (2 à 5 fois moins suivant le type de toxicité). En termes d'efficacité, l'étude montre des résultats similaires à ceux de 2017 pour la DFS. Quant à la survie globale à 5 ans, elle est presque parfaitement identique entre 3 et 6 mois de traitement (-0,4 % de différence) sur l'ensemble de la population, chez les patients traités par Capox et très légèrement inférieure chez les patients traités par 3 mois de Folfox (-1,2 %).

La conclusion des auteurs est :

- que le Capox pour 3 mois peut être considéré comme un standard de traitement adjuvant chez les patients avec cancers du côlon de stade III à bas risque,
- chez ceux opérés d'un cancer à haut risque, même si 6 mois de Folfox apparaissent légèrement supérieurs, 3 mois de Capox peuvent aussi être recommandés.

Les futures études moléculaires et sur l'ADNtc nous permettront peut-être d'identifier le sous-groupe chez qui 6 mois de traitement restent formellement préférables.

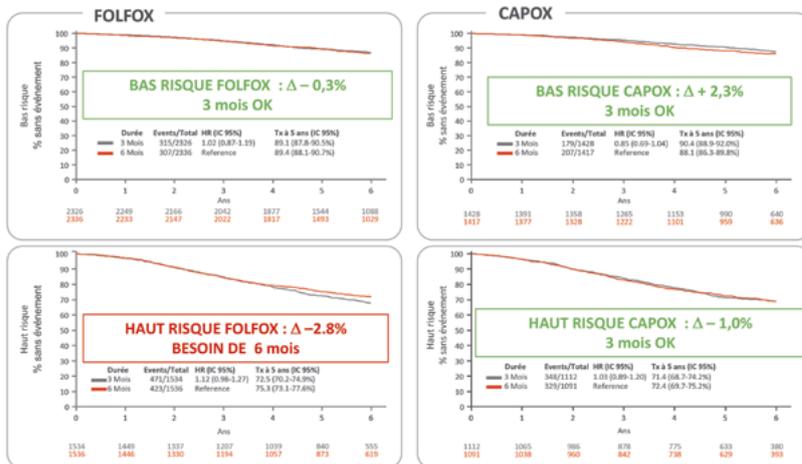
Événements indésirables

Évènements indésirables	FOLFOX				CAPOX			
	Grades 0/1	Grade 2	Grades 3/4	p ¹	Grades 0/1	Grade 2	Grades 3/4	p ¹
Globaux				<0,0001				<0,0001
3 mois	30%	32%	38%		35%	41%	24%	
6 mois	11%	32%	57%		15%	48%	37%	
Neuro-toxicité				<0,0001				<0,0001
3 mois	83%	14%	3%		85%	12%	3%	
6 mois	52%	32%	16%		55%	36%	9%	

¹Chi-squared test for trend; Total of 19 grade 5 events; Adverse events only collected on first 617 patients enrolled to SCOT trial

A.F. Sobrero et al., ASCO® 2020, Abs.#4004

IDEA : Survie Globale à 5 ans



A.F. Sobrero et al., ASCO® 2020, Abs.#4004

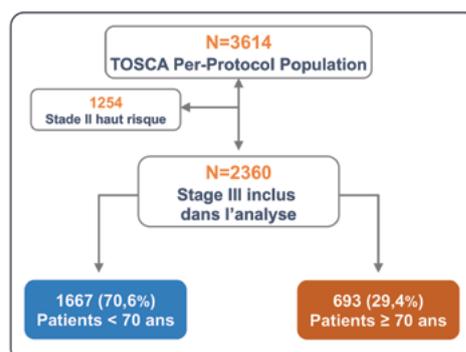
CT adjuvante avec Oxaliplatine chez le sujet âgé : oui mais !

G. Rosati et al., ESMO® 2020, Abs.#3990

Si le cancer colique (CC) touche préférentiellement les patients de plus de 70 ans, ces derniers sont sous représentés dans les études thérapeutiques adjuvantes avec *de facto*, un niveau de preuve limité sur l'intérêt de la CT par Capox/Folfox

Dans ce contexte, l'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de la chimiothérapie (CT) adjuvante par 5FU/Capécitabine et Oxaliplatine chez les sujets ≥ 70 ans opérés d'un

CT adjuvante sujet ≥ 70 ans : analyse de l'étude TOSCA



Sujet ≥ 70 ans, plus de :
 ECOG ≥ 1 (10% vs 3%, p<0.001),
 T3/T4 (90,9% vs 84,3%, p<0.001),
 K peu différenciées (28,3% vs 24,2%, p=0,039)
 Côlon D (49% vs 36,2%, p<0.001).

Sujet ≥ 70 ans, plus de :
 réductions de dose (47% vs 41%, p=0,018)
 interruption TT (26,1% vs 19,3%, p<0,001).

G. Rosati et al., ESMO® 2020, Abs.#3990

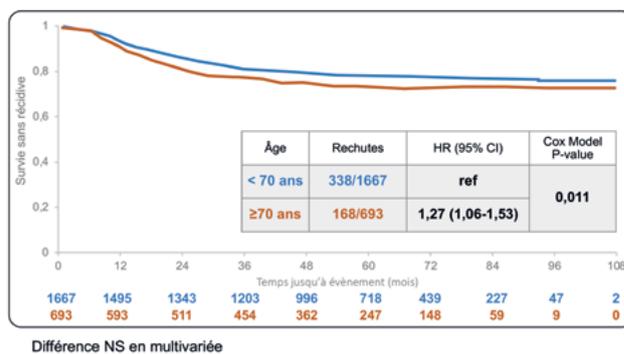
cancer colique localisé. Il s'agit d'une analyse pré-planifiée de l'étude italienne TOSCA, réalisée dans le cadre de l'étude internationale IDEA. Au total, sur les 2360 patients inclus, 693 (29,4 %) avaient plus de 70 ans. Comme attendu, certaines caractéristiques étaient différentes entre les deux groupes avec notamment plus de patients ECOG ≥ 1 (10 % versus 3 %, $p < 0,001$), de tumeurs T3/T4 (90,9 % versus 84,3 %, $p < 0,001$), de tumeurs peu différenciées (28,3 % versus 24,2 %, $p = 0,039$) et de coliques droites (49 % versus 36,2 %, $p < 0,001$).

La réalisation du traitement semblait plus compliquée chez le sujet > 70 ans avec notamment, plus de réductions de dose (47 % versus 41 %, $p = 0,018$) et d'interruption du traitement (26,1 % versus 19,3 %, $p < 0,001$).

Concernant le critère principal, le taux de rechute était plus important chez le sujet ≥ 70 ans, 24,2 %

CT adjuvante sujet ≥ 70 ans : analyse de l'étude TOSCA

Survie sans Récidive (analyse univariée)



Folfox : option à discuter chez le sujet ≥ 70 ans

Résultats ADAGE-PRODIGE 34 en attente

G. Rosati et al., ESMO® 2020, Abs.#3990

versus 20,3 % (HR : 1,27, $p = 0,01$), cette différence n'était plus observée en analyse multivariée (HR : 1,19, $p = 0,08$).

À l'instar des autres études randomisées, les sujets âgés étaient sous-représentés dans l'étude TOSCA. L'intérêt de la

CT adjuvante Capox/Folfox paraît moins solidement démontré, ce qui est peut-être simplement en rapport avec les réductions de doses et les interruptions de traitement plus fréquentes dans cette population.

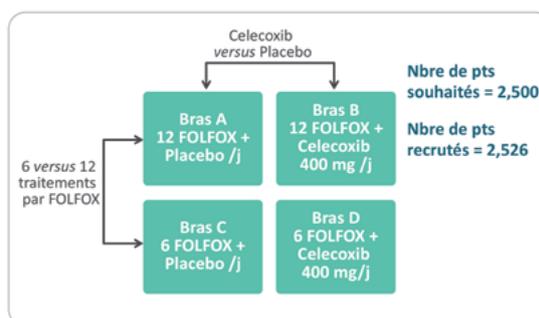
Traitement adjuvant des cancers coliques.

L'étude CALGB-80702, l'IDEA américaine

J.A. Meyerhardt et al., ASCO® 2020, Abs.#4003

Les inhibiteurs de Cox2 et l'aspirine ont montré leur capacité à réduire le nombre de polypes et de cancers dans plusieurs syndromes familiaux de cancers colorectaux. Ils ont aussi montré dans plusieurs séries prospectives que leur utilisation pourrait réduire le risque de rechute après chirurgie pour un cancer colorectal, en particulier en cas de mutation de PI3K-CA pour l'aspirine.

Schéma CALGB/SWOG 80702



- Cancer colique stade III
- Etude du consortium IDEA
- Celecoxib/placebo poursuivis 3 ans
- Stratification pour la randomisation /celecoxib :
 - pN1 vs pN2
 - Consommation aspirine O/N

J.A. Meyerhardt et al., ASCO® 2020, Abs.#4003

Dans cette étude rapportée par le professeur Meyerhardt de la Harvard Medical School pour l'intergroupe américain Alliance, plus de 2600 patients étaient randomisés pour recevoir 3 ou 6 mois de Folfox (consortium IDEA) et randomisés pour recevoir ou non du Celecoxib (inhibi-

teur de Cox2) pour 3 ans après la chirurgie.

Concernant la question de la durée de traitement, l'étude montre des survies sans récurrence discrètement meilleures chez les patients traités par 6 mois de Folfox, proches des résultats observés dans l'étude française.

Concernant l'ajout du Celecoxib pour 3 ans, aucun bénéfice significatif n'était observé mais il existait quand même une tendance à une meilleure survie sans récurrence à 3 ans dans le bras Celecoxib (76 % versus 73 %, $p = 0,15$). Ces résultats pourraient suggérer un bénéfice des inhibiteurs

de Cox2 dans un sous-groupe d'intérêt que nous n'avons pas encore identifié.

Au moins deux essais randomisés sont actuellement en cours pour explorer l'intérêt de l'aspirine en situation adjuvante, dont l'étude française ASPIK, limitée aux patients mutés PI3K-CA. **Cette question n'est donc toujours pas résolue et il nous faudra attendre encore quelques années avant de pouvoir définitivement y répondre.**

Survie sans maladie : analyse des 4 bras

Nombre patients par bras	Traitement	HR (IC 95%)	Survie sans maladie à 3 ans (IC 95%)
615	FOLFOX + placebo (6 mois)	Référence	75,0% (71,4-78,7)
647	FOLFOX + celecoxib (6 mois)	0,94 (0,75-1,16)	77,0% (73,6-80,6)
646	FOLFOX + placebo (3 mois)	1,14 (0,92-1,41)	71,9% (68,3-75,7)
618	FOLFOX + celecoxib (3 mois)	0,99 (0,80-1,23)	75,5% (72,0-79,1)

p (Log-rank stratifié) : 0,2818
p (interaction durée du traitement par FOLFOX * Agent oral) : 0,6295

J.A. Meyerhardt *et al.*, ASCO® 2020, Abs.#4003

Cancers colorectaux métastatiques

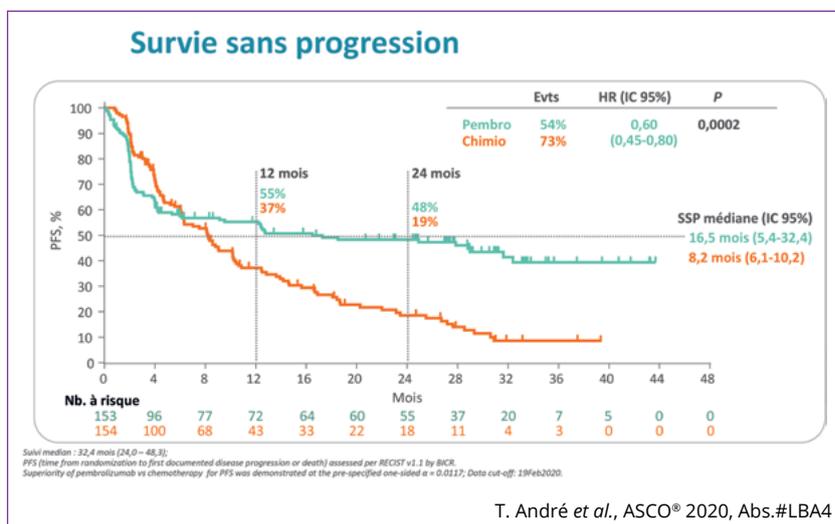
Tumeurs colorectales métastatiques MSI. Le Pembrolizumab, souverain en première ligne, constitue le nouveau standard. Étude KEYNOTE-177

T. André *et al.*, ASCO® 2020, Abs.#LBA4

Une première étude emblématique réalisée chez 41 patients atteints :

- de cancers du côlon avec instabilité micro-satellitaire (MSI),
- ou sans instabilité micro-satellitaire (MSS),
- ou porteur de tumeurs MSI qui n'étaient pas colorectales, avait apporté une preuve extrêmement forte du concept que les tumeurs MSI, qu'elles soient colorectales ou non, répondaient à l'anti-PD1 Pembrolizumab, contrairement aux tumeurs colorectales MSS (C.T. Dang *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2015).

Par la suite, d'autres anti-PD1/PD-L1 ou des combinaisons d'immunothérapie ont été étudiés, comme par exemple dans l'étude multi-cohortes de phase II CHECKMATE-142, qui a évalué l'efficacité et la sécurité du Nivolumab seul ou associé à l'anti-CTLA-4



Ipilimumab chez les patients atteints de tumeurs colorectales métastatiques MSI avec des résultats prometteurs. Néanmoins, même si les résultats de toutes ces études étaient enthousiasmants, ces molécules n'avaient pas été comparées à un traitement standard en première ligne de traitement.

Les résultats de l'étude de phase III, KEYNOTE-177 (NC-T02563002) évaluant la survie sans progression de 270 patients porteurs de tumeurs colorectales MSI métastatiques traités soit par le Pembrolizumab soit par des chimiothérapies de première ligne de référence (mFolfox6/Folfiri + thérapie ciblée) ont été

rapportés cette année par le professeur Thierry André, lors de la session plénière de l'ASCO.

- L'objectif principal de PFS a été atteint avec des médianes de 8 mois dans le bras traitement standard et de 16 mois dans le bras Pembrolizumab.
- Plus intéressant encore, à 2 ans, 48 % des patients traités par Pembrolizumab étaient toujours vivants et sans progression

de leur maladie contre 19 % dans le bras contrôle.

- Le taux de réponse était de 43 % dans le bras Pembrolizumab contre 33 % dans le bras chimiothérapie.
- Les données portant sur la survie globale (deuxième objectif principal) n'étant pas encore matures, elles n'ont pas été présentées.
- Enfin, des toxicités de grade 3-4 étaient observées chez unique-

ment 22 % des patients traités par Pembrolizumab contre 66 % de ceux traités par chimiothérapie.

Cette étude historique établit le Pembrolizumab comme nouveau standard de traitement de première ligne pour les patients atteints d'un CCRm MSI. Elle devrait permettre l'enregistrement et donc, la prescription du Pembrolizumab chez ces patients dans un futur proche en Europe.

Tumeurs colorectales métastatiques MSI, données de qualité de vie de l'étude KEYNOTE-177

T. André et al., ASCO® 2020, Abs.#LBA4

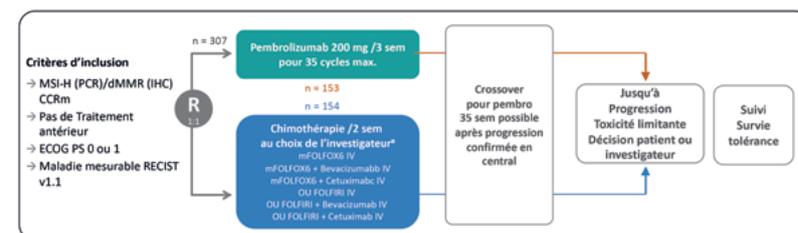
L'étude KEYNOTE-177, présentée à l'ASCO® 2020 a démontré que l'immunothérapie anti-PD-1 par Pembrolizumab (Pembro) était supérieure au traitement classique par Folfiri ou Folfox +/- Bévacicumab (BV) ou Cetuximab (si RAS WT) en première ligne (L1) du cancer colorectal métastatique (CCRm). Les résultats ont ainsi montré un doublement de la survie sans progression (SSP) dans le bras Pembro (16,5 versus 8,2 mois, HR = 0,60, $p = 0,0002$).

Dans ce contexte, le travail présenté aujourd'hui rapporte les données de qualité de vie (QdV) selon les questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC EQ-5D, EORTC QLQ-CR29 (spécifique CCR) et également sur le temps jusqu'à détérioration selon quatre composantes (globale, physique, sociale et fatigue) entre les deux bras de traitements.

Sur la base de questionnaires disponibles chez 294 patients à *baseline* (93 %) et environ 80 % à 18 semaines, les résultats ont ainsi montré une augmentation significative de la QdV dans le groupe Pembro entre la *baseline* et la semaine 18 de traitement, soit une différence de 9 points ; (IC 95, 4,2-13,7 ; $p = 0,0002$) pour

Pembrolizumab versus traitement standard en L1 du CCRm MSI : données de Qualité de Vie : ETUDE KEYNOTE-177

Rappel design



Double objectif principal :

- PFS RECIST v1.1 en revue centralisée (en aveugle du Ttt) et SG
- objectif HR 0.55 pour la PFS

Objectifs secondaires :

- ORR RECIST v1.1 par revue centralisée, tolérance, QdV

La réponse tumorale était évaluée toutes les 9 semaines de manière indépendante selon RECIST v1.1

Résultats critère principale communiqué à l'ASCO® 2020 (LBA4)

T. André et al., ASCO® 2020, Abs.#LBA4

Pembrolizumab versus traitement standard en L1 du CCRm MSI : données de Qualité de Vie : ETUDE KEYNOTE-177

Analyse QdV baseline – semaines 18: EORTC QLQ-C30, EORTC EQ-5D,

Analyses des variations des Scores Baseline – semaine 18
EORTC QLQ-C30 GHS/QoL and EQ-5D VAS

	Score QLQ-C30 GHS/QoL		EQ-5D VAS Score	
	Pembrolizumab	Chimiothérapie	Pembrolizumab	Chimiothérapie
Score baseline mean (SD)	66,2 (21,0)	66,6 (20,7)	70,1 (18,9)	70,8 (19,8)
Score sem 18 mean (SD)	72,1 (20,5)	62,6 (17,7)	76,9 (17,9)	70,8 (18,2)
Variation vs baseline*				
Variation score vs baseline (95% CI) ^b	3,3 (-0,05 - 6,7)	-5,6 (-0,05 - 6,7)	4,5 (-0,05 - 6,7)	-2,9 (-0,05 - 6,7)
Différence vs baseline (95% CI)	9,0 (4,2 to 13,7) $p = 0,0002^b$		7,4 (2,8 to 11,9) $p = 0,0016^b$	

* Based on a constant longitudinal data analysis model with PRO scores as the response variable, and treatment by study visit interaction as covariates.
† P values are 2-sided and nominal with no adjustment for multiplicity. Data cutoff: February 19, 2020.

Augmentation significative de la QdV dans le groupe Pembro entre la *baseline* et la semaine 18, soit une différence

- de 9 points ; (IC95 : 4,2-13,7 ; $p = 0,0002$) pour QLQ-C30
- de 7,4 pour le (IC95 : 2,8-11,9 ; $p = 0,0016$) : pour le EQ5D

T. André et al., ASCO® 2020, Abs.#LBA4

QLQ-C30 et une différence de 7,4 pour le EQ5D (IC 95 : 2,8-11,9 ; $p = 0,0016$). Par ailleurs, le temps jusqu'à détérioration était plus long dans le groupe Pembro sur

la composante globale (HR : 0,61 ; IC 95 : 0,38-0,98 ; $p = 0,0195$), sur la composante physique (HR : 0,50 ; IC 95 : 0,32-0,81 ; $p = 0,0016$), et sociale (HR : 0,53 ; IC 95 :

0,32-0,87 ; $p = 0,0050$), et la fatigue (HR : 0,48 ; IC 95 : 0,33-0,69 ; $p \leq 0,0001$).

La monothérapie par Pembrolizumab est donc supérieure en

termes de SSP par rapport au traitement standard en L1 du CCRM MSI avec également une amélioration significative des critères standards de QdV, ce

bénéfice étant lié autant au bénéfice clinique qu'au profil de tolérance du traitement.

Cancers colorectaux métastatiques en première ligne : Folfoxiri-Bévacizumab, le nouveau paradigme

C. Cremolini et al., ASCO® 2020, Abs.#4015

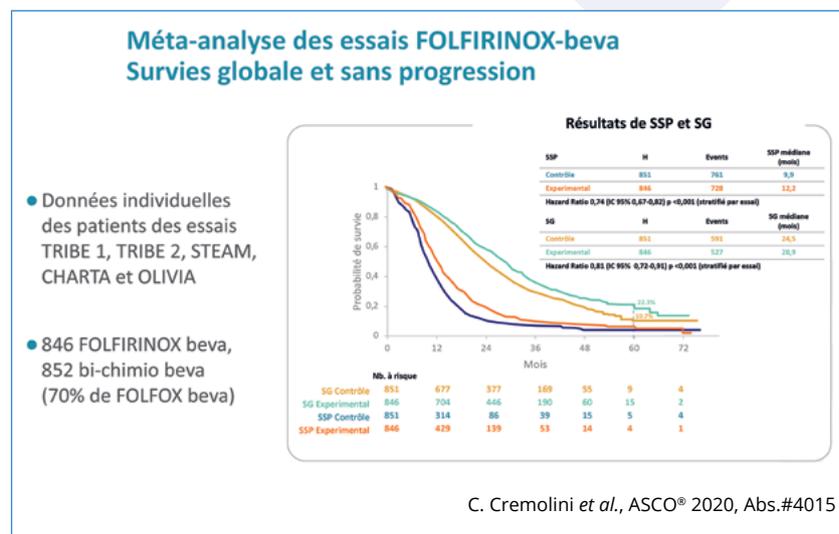
Le Folfoxiri-Bévacizumab est un des standards thérapeutiques en première ligne de traitement du CCRM, quel que soit le statut RAS chez les patients en bon état général depuis les phases III TRIBE 1 et 2.

Chiara Cremolini a repris les données individuelles des patients inclus dans ces deux essais ainsi que dans les phases II randomisées CHARTA (Allemagne), STEAM (US) et OLIVIA (Europe), toutes comparant Folfoxiri-Bévacizumab à Folfox-Bévacizumab pour en faire une méta-analyse. Au total, 1697 patients ont été inclus, dont 846 avec trichimiothérapie-Bévacizumab et 851 en bichimiothérapie-Bévacizumab (595 soit 70 % en Folfox-Bévacizumab). Les patients étaient OMS 1 dans 77 % des cas, 15 % métachrones, avec un tiers de côlon droit.

Les médianes de survie globale étaient de 28,9 *versus* 24,5 mois en faveur de la trichimiothérapie (HR : 0,81, $p < 0,001$).

De même pour les médianes de SSP : 12,5 mois *versus* 9,9 mois (HR : 0,74, $p < 0,001$) ainsi que pour les taux de réponses (64,5 % *versus* 53,6 % , $p < 0,001$) et le nombre de patients réséqués R0 de leurs métastases (16,4 *versus* 11,8 % , $p = 0,007$).

En analyse de sous-groupe, le bénéfice de la trichimiothérapie était maintenu dans tous les



sous-groupes, y compris celui des patients RAS mutés.

Cependant, chez les patients avec BRAF mutés (115 au total), il n'existait pas de bénéfice de survie globale. Cette donnée est contradictoire avec les résultats de TRIBE1 où il semblait exister un bénéfice net dans ce sous-groupe de mauvais pronostic qui avait fait choisir cette triple chimiothérapie + Bévacizumab comme standard pour les BRAF mutés.

Enfin, les toxicités étaient significativement plus importantes dans le bras trichimiothérapie (neutropénies, neutropénies fébriles, nausées, mucites et diarrhées).

En conclusion, l'analyse conjointe de ces données confirme **le bénéfice de la trichimiothérapie-Bévacizumab comme traitement de première ligne du**

CCRM chez les patients pouvant la supporter.

Seules **les données négatives chez les BRAF mutés font réfléchir et incitent à la prudence avant de définir un standard thérapeutique** pour un sous-groupe rare. Rappelons qu'un essai de l'AIO ouvert en France compare dans cette population Folfoxiri-Bévacizumab *versus* Folfoxiri-Cetuximab et que l'association Encorafenib-Binimetinib-Cetuximab est en cours d'évaluation en L1 (essai ANCHOR).

Cancers colorectaux métastatiques BRAF V600E muté : actualisation de l'étude BEACON

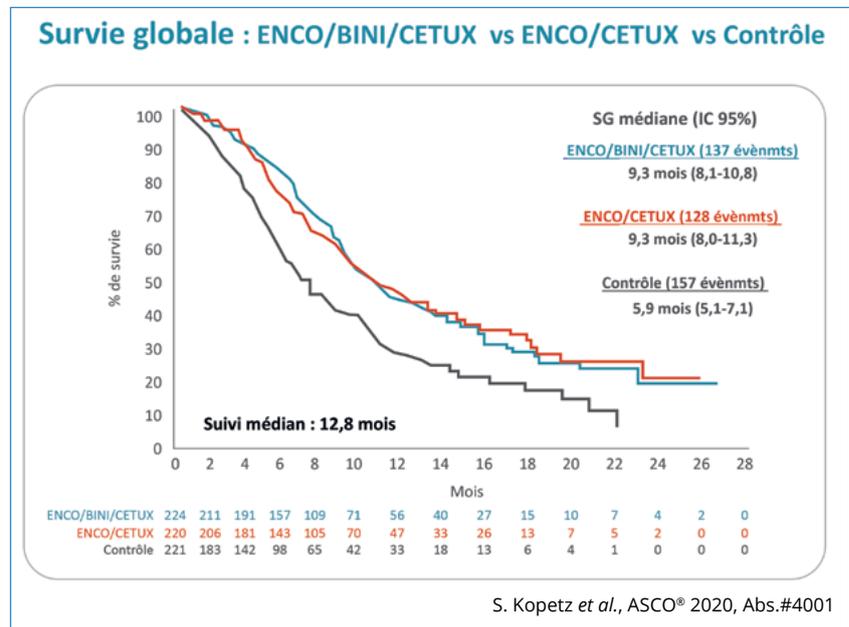
S. Kopetz et al., ASCO® 2020, Abs.#4001

Le professeur Kopetz a présenté les résultats actualisés de l'étude BEACON comparant anti-BRAF + anti-EGFR + anti-MEK ou anti-BRAF + anti-EGFR à un traitement par Irinotécan + anti-EGFR chez des patients atteints de CCRm BRAF V600E muté pré-traités par une ou deux lignes de chimiothérapie.

Les résultats de l'étude ont déjà été publiés dans *le N. Engl. J. Med.* il y a quelques mois, et l'association anti-BRAF + anti-EGFR a été autorisée sur le marché américain en 2019 et le sera bientôt en Europe.

En revanche, même si un peu plus de réponse et de survie étaient observées initialement avec le triplet, cette association donnait aussi un peu plus de toxicité et augmentait significativement le coût du traitement.

Avec un suivi plus long, si on constate que la différence en termes de taux de réponse entre le doublet et le triplet persiste



(27 % versus 20 %, les taux de réponse bougeant rarement avec un suivi plus long), celle observée pour la SG (5,9 mois contrôle, 9,3 mois doublet, 9,3 mois triplet) s'amenuise, confortant l'idée que **le choix du doublet est suffisant.**

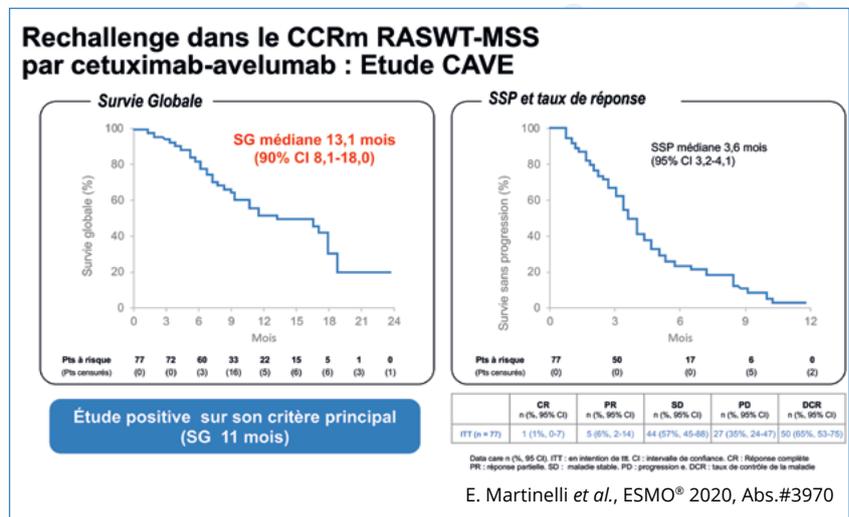
L'analyse de sous-groupe montre que le triplet pourrait cependant

être intéressant chez certains patients plus graves (CRP élevée, plus de deux sites métastatiques, tumeur primitive en place). Le rôle du Binimetinib dans la gestion des échappements au traitement pourrait aussi être intéressant à évaluer.

Cancers colorectaux métastatiques RAS sauvage. Rechallenge des anti-EGFR : un nouveau doublet Cetuximab-Avelumab. Étude CAVE

E. Martinelli et al., ESMO® 2020, Abs.#3970

Le *rechallenge* par anti-EGFR est un concept basé sur un rationnel biologique solide dans le cancer colorectal métastatique (CCRm). Schématiquement, celui-ci repose sur l'apparition d'une résistance à l'anti-EGFR via l'émergence de clones cellulaires tumoraux RAS mutants secondaires à la pression de sélection liée à la thérapeutique, ces clones disparaissant à l'arrêt du traitement anti-EGFR et lors des lignes ultérieures.



Sur le plan clinique, des travaux récents ont ainsi montré que la réintroduction d'un anti-EGFR en monothérapie, chez des patients y ayant répondu antérieurement, était associée à un taux de réponse de 21 % et en particulier, chez les patients sans détection d'une mutation de RAS sur l'ADNtc (*JAMA Oncol.*, 2019 ; 5 : 343-350).

Dans ce contexte, l'étude de phase II monobras CAVE présentée aujourd'hui avait comme objectif d'évaluer l'intérêt d'un *rechallenge* reposant sur l'association Cetuximab-Avelumab (anti-PD-1) chez les patients traités pour un CCRm ayant eu une réponse objective lors de la première ligne par chimiothérapie (CT) + anti-EGFR et ayant reçu une seconde ligne avant le *rechallenge*. Le critère principal de l'étude était la survie globale (SG) avec un critère de 11 mois *versus* 8 mois sur les données publiées.

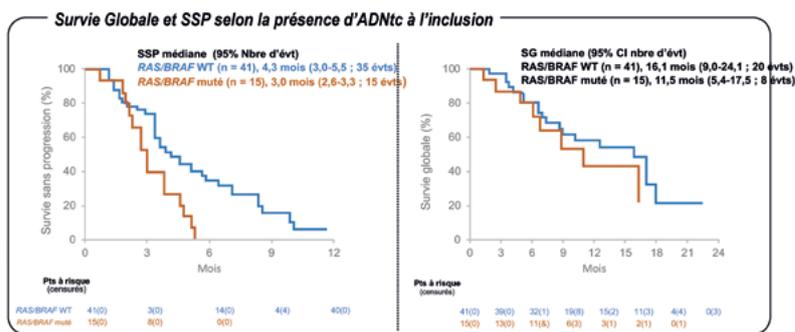
Au total, 77 patients RAS WT, dont 3 MSI, ont été analysés sur les 83 initialement inclus.

Au total, 33 % des patients avaient reçu plus de deux lignes avant l'inclusion.

- L'étude a atteint son critère principal avec une SG 13,1 mois.

Rechallenge dans le CCRm RASWT-MSS par cetuximab-avelumab : Etude CAVE

ADNtc et survie : intérêt de l'ADNtc pour décider du *rechallenge*



E. Martinelli et al., ESMO® 2020, Abs.#3970

- La SSP était de 3,6 mois et le taux de réponse objective de 7 % avec un le taux de contrôle global de 65 %. À noter que 3 patients répondeurs étaient également MSI.

- Les principales toxicités étaient comme prévu, le rash cutané (14 %) et la diarrhée (4 %).

- Sur l'étude ancillaire de l'ADNtc réalisée à l'inclusion, il n'y avait aucune mutation RAS/BRAF détectable chez les patients répondeurs contre 7 (47 %) chez les stables et 8 (53 %) chez les patients en progression.

- Par ailleurs, l'absence d'ADNtc était associée à un gain en SSP

(4,3 mois *versus* 3 mois) et en SG (16,1 *versus* 11,5 mois).

En conclusion, l'étude est positive sur son critère et montre que le *rechallenge* basé sur l'association Cetuximab-Avelumab est une option thérapeutique intéressante chez les patients ayant antérieurement répondu aux anti-EGFR en première ligne. Cependant, à ce stade, des études complémentaires comparatives sont nécessaires pour préciser la place de cette nouvelle association dans le CCRm RAS sauvage et le rôle de l'immunothérapie dans l'association, en dehors des tumeurs MSS.

Cancers colorectaux et métastatiques KRAS muté.

Un premier inhibiteur spécifique de la mutation KRAS-G12C au banc d'essai

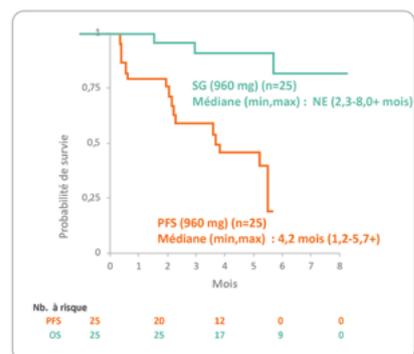
M. Fakih et al., ASCO® 2020, Abst.#4018

Les cancers colorectaux métastatiques RAS mutés sont plus difficiles à traiter en raison d'un pronostic un peu moins bon que les non mutés et de l'absence d'efficacité des anti-EGFR dans cette population.

Récemment, l'AMG-510 (Sotorasib), un inhibiteur spécifique de la mutation KRAS-G12C, a montré des résultats prometteurs pour les cancers pulmonaires présentant cette mutation (13 % des cas). Celle-ci est aussi retrouvée dans 3 %

Etude code break : Résultats de survies globale et sans progression

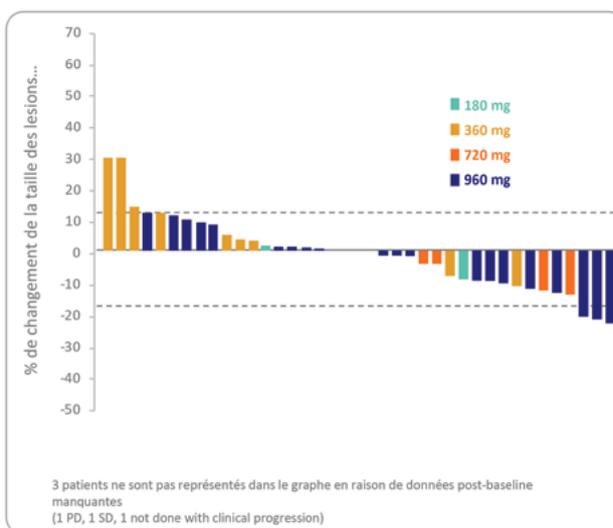
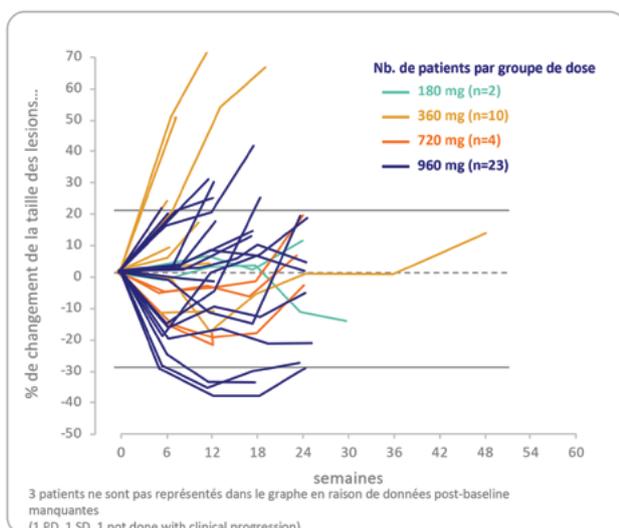
- AMG 510 un inhibiteur spécifique de la mutation KRAS G12C
- Mutation présente dans environ 3% des CCRm
- Résultats intéressants de cette molécule dans les cancers du poumon KRAS-G12C mutés (ref)
- Premiers résultats rapportés dans le CCRm
- 42 pts donc 25 pts traités à la dose max de l'étude
- 69 % des pts avaient reçu 3 ligne de ttt ou plus



M. Fakih et al., ASCO® 2020, Abst.#4018

Etude code break : spider plot et waterfall plot

Évolution de la taille des lésions cibles par rapport à la baseline



M. Fakih *et al.*, ASCO® 2020, Abst.#4018

environ des cancers colorectaux métastatiques (CCRm). L'étude de phase I présentée ici a donc testé l'AMG-510 chez des patients atteints d'un CCRm muté KRAS-G12C. Sur les 42 patients inclus, 69 % avaient reçu trois lignes ou plus de traitement antérieur.

La dose maximale prévue était de 960 mg et a pu être adminis-

trée après un plan d'escalade de doses à 25/42 patients. Les principales toxicités sévères observées étaient digestives (diarrhée 19 %, nausées 5 %, vomissement 5 %). Une élévation des CPK, une anémie et une fatigue étaient aussi décrites chez certains patients.

Le taux de contrôle de la maladie était de 76 % avec trois réponses

objectives mais la PFS médiane restait modeste. Une phase II actuellement en cours devrait nous apporter prochainement plus d'informations sur les performances de ce premier inhibiteur KRAS chez les patients atteints d'un CCRm.

L'Oxaliplatine + anti-EGFR après 70 ans en première ligne

S. Lonardi *et al.*, ASCO® 2010, Abs.#4002

La moyenne d'âge des patients porteurs d'un cancer colorectal en France est de 73 ans au moment du diagnostic.

Le traitement des sujets âgés a fait l'objet de plusieurs études antérieures dont il semblait se dégager que l'addition de Bévacyzumab (étude AVEX) et possiblement d'Oxaliplatine à dose adaptée (étude NORDIC-9) pouvait apporter un bénéfice face à une fluoropyrimidine seule.

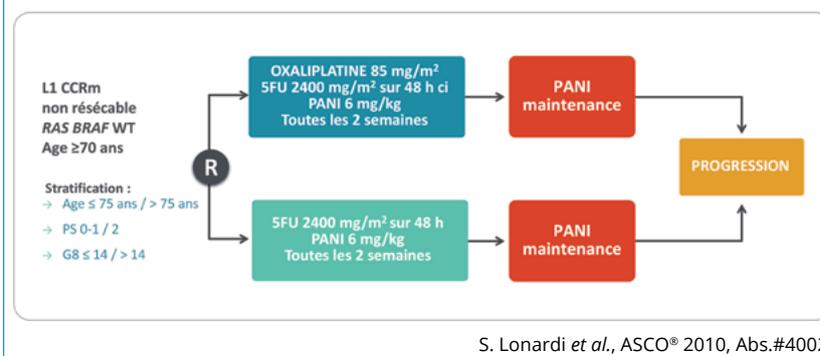
L'étude PANDA a testé cette fois, chez les patients de plus de 70 ans atteints d'un CCRm RAS/BRAF non mutés, un traitement de première

ligne par LV5FU2 + Panitumumab aux doses habituelles ou un Folfox + Panitumumab.

Dans cette étude de phase II non comparative, les résultats sont globalement similaires

en termes de taux de contrôle de la maladie (88 % *versus* 86 %) et de PFS (9,6 *versus* 9 mois) entre les deux bras et l'addition d'Oxaliplatine était associée à plus de toxicités

Etude PANDA : design

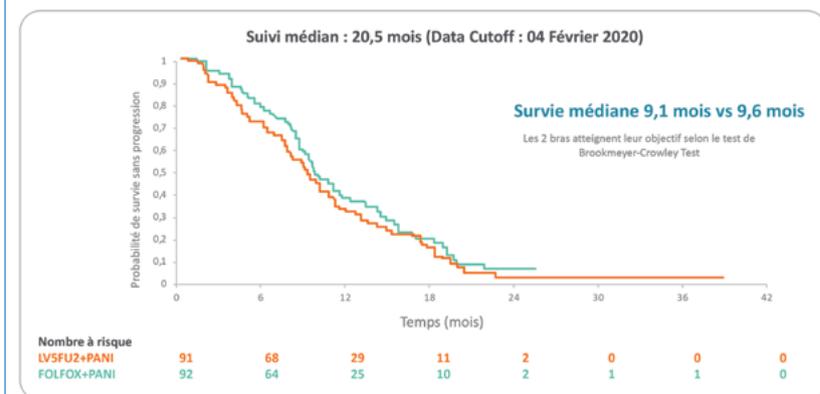


S. Lonardi *et al.*, ASCO® 2010, Abs.#4002

(digestives, hématologiques, neuropathiques).

Cette étude ne plaide donc pas en faveur d'une bichimiothérapie associée à du Panitumumab chez les sujets de plus de 70 ans. On peut se demander si tester les combinaisons habituelles dans cette population plus fragile est pertinent et s'il ne vaut pas mieux tester des protocoles d'association adaptés, comme cela a été récemment le cas dans l'étude NORDIC-9, ce qui permet une meilleure tolérance et donc une meilleure dose/intensité dans cette population spécifique.

Etude PANDA : critère d'évaluation principal : SSP



S. Lonardi et al., ASCO® 2010, Abs.#4002

Données de vie réelle sur l'utilisation de Trifluridine-Tipiracile et Regorafenib.

Étude TRIREG de l'AGEO

C. Coutzac et al., ASCO® 2020, Abs.#4036

Trifluridine-Tipiracile (TTP) et Regorafenib (5R) ont prouvé leur efficacité dans de vastes essais de phase III leur permettant d'obtenir une AMM et un remboursement dans le traitement du CCRM. Leur positionnement respectif dans la stratégie thérapeutique demeure un sujet de débat. L'AGEO a conduit en France une étude observationnelle recueillant les cas de patients traités par l'une ou l'autre ou les deux molécules pour un CCRM entre 6/2017 et 9/2019.

Un total de 237 patients a été inclus sur 13 centres, dont 75 % traités par TTP, 25 % par R. Une

séquence TTP-R ou R-TTP a été notée chez 24 % des patients.

Avec un suivi médian de 13,6 mois, les médianes de survie globale et de survie sans progression étaient respectivement de 6,6 mois et 2,4 mois pour le TTP et 6,2 et 2,1 mois pour le R, comparables aux données des études d'enregistrement et sans différence significative entre les deux molécules.

Les patients traités par TTP étant significativement plus vieux (68 versus 63 ans) et avec plus de sites métastatiques (>3 dans 44 % des cas versus 30 %), un appariement a été effectué sur 92 patients montrant une meilleure SSP (2,8 versus 2, $p = 0,048$) et une ten-

dance à une meilleure survie globale (9,5 versus 6,8 mois, $p = 0,17$) pour les patients traités par TTP. Plus de réduction de dose pour toxicité a été observée chez les patients traités par R (44 % versus 27 %, $p = 0,008$). Chez les patients ayant pu recevoir les deux drogues successivement, les résultats de survie globale étaient similaires, quelle que soit la séquence.

Les résultats de cette étude en vie réelle confirment les chiffres d'efficacité et de tolérance des études princeps. Le profil de tolérance plus favorable du TTP explique sans doute son choix dans 75 % des cas.

Cancers colorectaux HER2+ : un ciblage spécifique. Étude DESTINY-CRC01

S. Siena et al., ASCO® 2020, Abs.#4000

S. Siena *et al.* ont rapporté cette année les résultats de l'étude DESTINY-CRC01 dédiée aux 4 % de CCRm présentant une surexpression de HER2+.

Contrairement au cancer du sein ou de l'estomac, le simple blocage de HER2 chez les patients atteints d'un CCRm HER2+ ne suffit pas à contrôler la maladie.

Après les premiers succès de l'étude HERACLES (portée par la même équipe, S. Siena, *Lancet Oncol.*, 2016) et l'étude américaine MY-PATHWAY (F. Meric-Bemstam, *Lancet Oncol.*, 2019) ayant testé un double blocage HER2 par Trastuzumab et Lapatinib ou Pertuzumab respectivement, les auteurs ont testé cette fois le Trastuzumab-Deruxtecan.

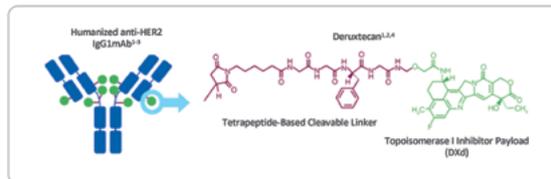
Il s'agit d'un produit combinant l'anticorps ciblé anti-HER2 à un inhibiteur de topoisomérase.

Pour être éligibles, les patients devaient avoir un CCRM non résectable, avoir une expression HER2 à 2+ avec HIS ou 3+, être non mutés pour RAS et BRAF, avoir reçu deux lignes de traitement antérieur ou plus. L'objectif principal était le taux de réponse RECIST. Les 53 patients inclus étaient tous PS 0-1, plutôt jeunes (médiane : 57 ans) et lourdement pré-traités, un traitement antérieur par anti-EGFR était noté dans 100 % des cas et un traitement par anti-HER2 dans 30 % des cas.

- Le taux de réponse était de 45 %.
- Le taux de contrôle de la maladie de 83 %.
- La médiane de survie sans progression était de 6,9 mois.
- La médiane de survie globale non atteinte.

Étude DESTINY: T-DXd un nouvel anticorps conjugué

- T-DXd est un ADC avec 3 composés :
 - mAb anti-HER2 (IgG1 humanisée) même séquence que le trastuzumab
 - Un topoisomérase I inhibiteur, dérivé de l'exatecan
 - Un lien tétrapeptidique clivable



The clinical relevance of these features is under investigation. | ADC, antibody-drug conjugate.

1. Nakada T, et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(3):173-185.
2. Ogitani Y, et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-5108.
3. Trail PA, et al. *Pharmacol Ther*. 2018;181:126-142. 4. Ogitani Y, et al. *Cancer Sci*. 2016;107(7):1039-1046.

CCRm HER2+
(Siena *Lancet Oncol* 2016)

RAS sauvage

Environ 4% des CCRm

Pronostic potentiellement plus mauvais

Simple blocage par trastuzumab inefficace

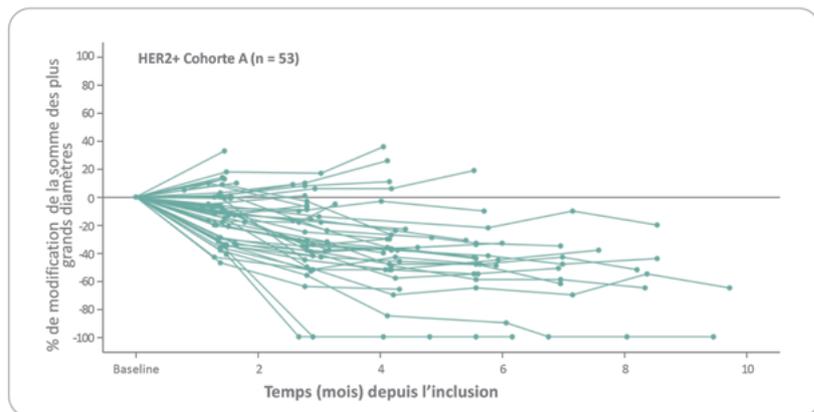
Double blocage chez patients prétraités

→ 78% contrôle de la maladie
→ PFS 5 mois

S. Siena et al., ASCO® 2020, Abs.#4000

DESTINY-CRC01 Cohort A

Étude DESTINY : Réponse tumorale et durée de réponse



S. Siena et al., ASCO® 2020, Abs.#4000

Bien qu'il s'agisse d'une phase II monobras, ces résultats sont encourageants et plus intéressants que ceux rapportés dans les deux études antérieures sus-citées ou les médianes de PFS ne dépassaient pas 4 mois.

Les principaux effets secondaires constatés, en dehors de l'altération de l'état général de certains patients, étaient hématologiques

et digestifs. Un syndrome interstitiel pulmonaire a aussi été rapporté chez 6 % des patients.

Le problème va être en pratique d'arriver maintenant à réaliser une étude randomisée dédiée à ces patients rares, pour pouvoir confirmer ces résultats et obtenir la mise sur le marché de ce produit prometteur.

Cancers colorectaux métastatiques. Folfox adjuvant après hépatectomie au Japon : efficace mais toxique !

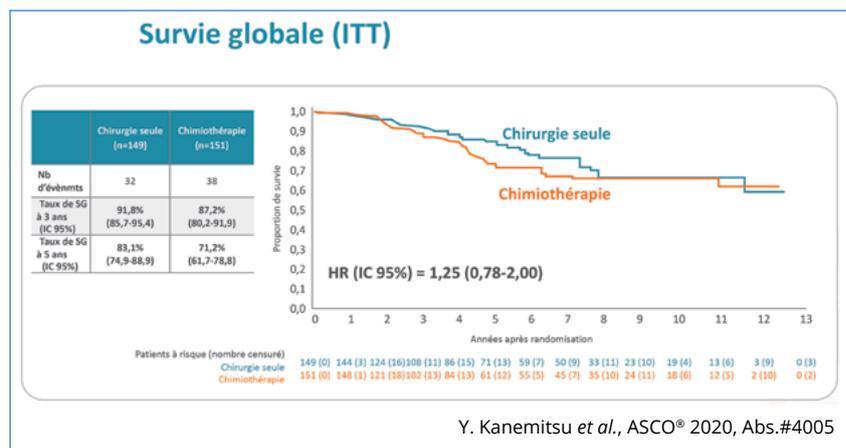
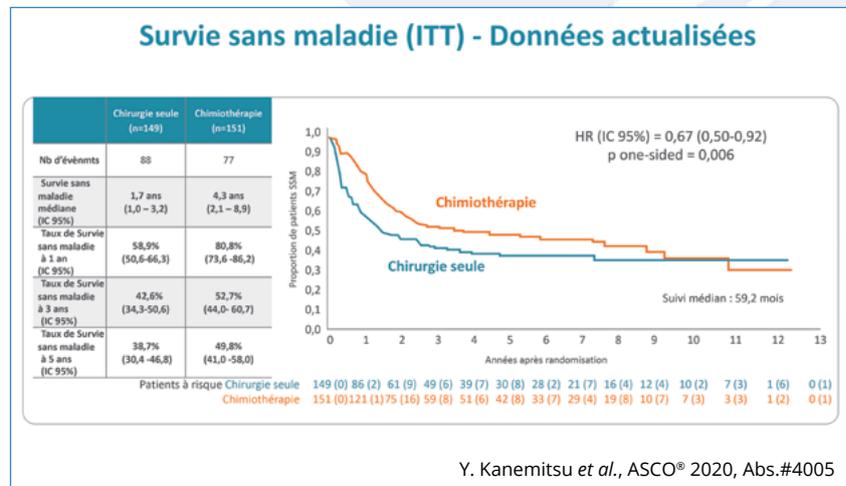
Y. Kanemitsu et al., ASCO® 2020, Abs.#4005

Depuis l'étude de l'EORTC (B. Nordlinger *et al.*, [1]), le Folfox péri-opératoire est considéré comme un standard de chimiothérapie pour des métastases hépatiques de CCR résécables d'emblée avec un bénéfice en survie sans rechute nette mais un gain en survie globale non significatif (1). Une nouvelle étude randomisée japonaise a voulu explorer le gain potentiellement apporté par le Folfox en situation adjuvante après hépatectomie pour MH de CCR.

Le design de l'étude consistait en une phase II initiale pour juger de la faisabilité du traitement adjuvant, suivie d'une phase III avec comme objectif principal, la survie sans rechute. Tous les patients inclus venaient de bénéficier d'une chirurgie R0 pour MH exclusives de CCR dans les deux mois. Le traitement adjuvant se composait de 12 cures de Folfox-4 simplifié. Les patients inclus étaient OMS 0-1, jamais exposés à l'Oxaliplatine et la randomisation était 1/1 *versus* surveillance seule. Le nombre de métastases hépatiques était non limité (90 % < 4) avec une taille maximale des MH < 5 cm dans 85 % des cas.

Au total, 300 patients ont été randomisés. La tolérance du Folfox adjuvant a posé problème avec nécessité de réduction de dose et au final, 91 des 151 patients randomisés en Folfox ont reçu la chimiothérapie (et seuls 67 sur 91 les 12 cycles). Les toxicités rencontrées au Japon étaient dominées par la neutropénie grade 3-4 (50 %).

• **L'objectif principal est atteint avec un gain net en survie sans**



maladie (à 5 ans 49,8 % Folfox *versus* 39,7 % observation, HR : 0,67, $p = 0.006$).

- En revanche, il n'existait pas de gain en survie globale qui semblait même impactée négativement par le Folfox (SG 5 ans 71, 2 % *versus* 83,1 %, HR : 1,25 NS).
- À noter que l'ampleur du gain obtenu en SSR est meilleure que dans l'essai de l'EORTC (HR : 0,8) et que les taux de survie à 5 ans sont meilleurs de plus de 25 %, témoignant sans doute de l'amélioration des pratiques et de populations différentes...

Si ces résultats viennent donc conforter la place du Folfox en

situation adjuvante (ou péri-opératoire) après résection de MH de CCR, on demeure perplexe sur la toxicité rencontrée au Japon qui semble supérieure à celle de nos pratiques. La tendance délétère en termes de survie globale est également surprenante mais peut être expliquée par la faible effectif de l'essai, favorisant de possibles biais et la mauvaise compliance à la chimiothérapie ?

(1) B. Nordlinger *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2013

Cancers colorectaux : biomarqueurs

Résection de métastases d'origine colorectale : l'ADN tumoral circulant, future clef de voûte de la surveillance et de la prise en charge !

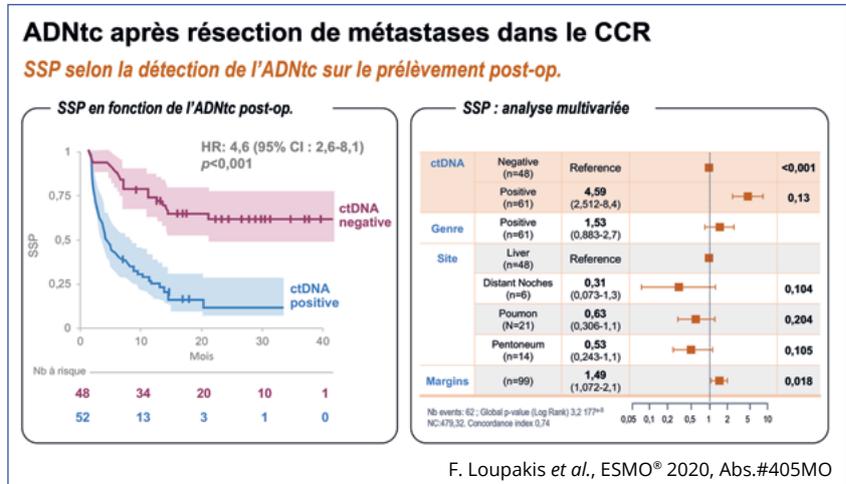
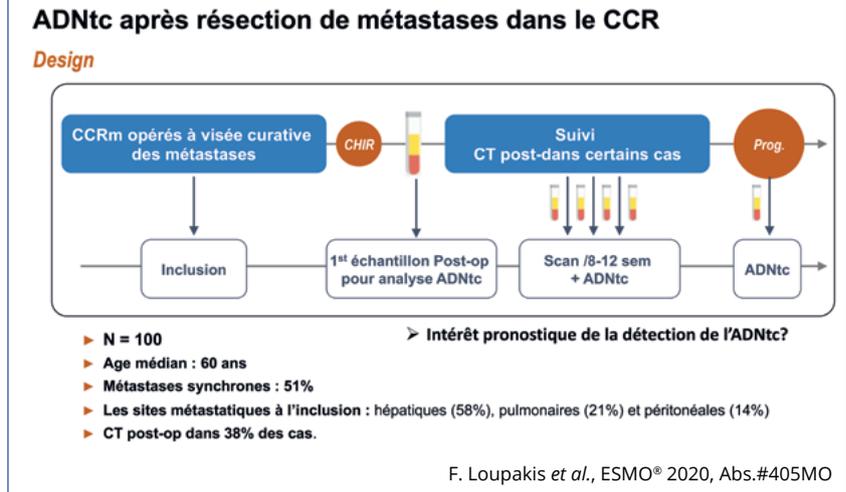
F. Loupakis et al., ESMO® 2020, Abs.#405MO

L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est considéré comme un biomarqueur pronostique et de suivi dans les cancers digestifs et le cancer colorectal (CCR) en particulier. À ce jour, de nombreuses études sont en cours pour évaluer son intérêt, pour guider les stratégies, autant pour les formes localisées que métastatiques.

Dans ce contexte, l'étude de F. Loupakis *et al.* avait comme objectif de tester l'intérêt de la détection de l'ADNtc après résection de métastases pour un CCRm, la détection étant réalisée à partir des altérations retrouvées sur l'analyse de la tumeur.

Au total, 100 patients ont été inclus avec une chimiothérapie adjuvante réalisée dans 38 % des cas. Le premier prélèvement était réalisé en post-opératoire et les autres, lors du suivi toutes les 8-12 semaines et lors de la progression. Les sites métastatiques à l'inclusion étaient notamment hépatiques (58 %), pulmonaires (21 %) et péritonéales (14 %).

- L'ADNtc était détectable en post-opératoire dans 52 % des cas et associée significativement à la survie sans progression en analyse multivariée (HR : 4,6 ; IC 95 : 2,5-8,4 ; $p < 0,001$).
- Par ailleurs, la présence d'ADNtc sur l'un des temps lors du suivi



était un marqueur pronostique sur la survie globale en analyse univariée (HR : 22, IC 95 : 3-166 ; $p = 0,002$).

Cette nouvelle étude confirme une nouvelle fois l'intérêt de l'ADNtc comme biomarqueur de

la maladie résiduelle dans le CCR. Des études interventionnelles sont en cours pour intégrer de nouvelles stratégies de traitement/surveillance, basées sur sa détection.



Les dépôts tumoraux viennent bousculer la classification TNM

O. Peacock et al., ASCO® 2020, Abs.#4012

Le professeur Magali Svrcek avait montré l'année dernière l'importance des dépôts tumoraux dans le pronostic des cancers coliques de stade III à partir de la population de l'étude IDEA France. L'article depuis publié dans le JCO évoque la nécessité de revoir la classification TNM UICC/AJCC du cancer colorectal en y intégrant les dépôts tumoraux.

Cette année, une équipe du MD-Anderson a regardé la valeur pronostique des dépôts tumoraux dans une série de la SEER cohort de plus de 75 000 patients avec 6 % de dépôts tumoraux.

L'étude confirme la valeur pronostique indépendante sur la SG spécifique des dépôts tumoraux (HR : 1,35 IC 95 % 1,26-1,45) et leur valeur ajoutée à la classification TNM actuelle comme suggéré en 2019 par l'étude française.

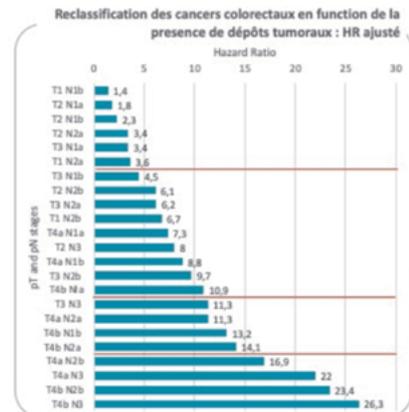
Les auteurs proposent de retirer la notion de N1c (représentant les dépôts tumoraux dans la classification actuelle) et d'ajouter les dépôts tumoraux comme une entité qui compte dans le *staging* N de la maladie. Ainsi :

- les patients ayant juste des dépôts tumoraux ne seront plus N1c mais N1b,
- les patients N1a ou b avec dépôts tumoraux deviendront N2a,
- les patients N2a avec dépôts tumoraux deviendront N2b,
- les patients N2b avec dépôts tumoraux deviendront N3.

Anatomopathologie des cancers colorectaux _ Importance des dépôts tumoraux

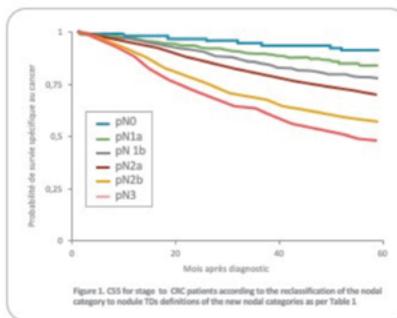
Proposition de reclassification des cancers colorectaux de stade III en fonction de la présence de dépôts tumoraux.

Stade N	Stade T					
	T0	T1	T2	T3	T4a	T4b
NO	0	I	I	IIA	IIB	IIC
N1a	N/A	IIIA	IIIA	IIB	IIB	IIC
N1b	N/A	IIIA	IIIA	IIB	IIB	IIC
N2a	N/A	IIIA	IIIA	IIB	IIC	IIC
N2b	N/A	IIB	IIB	IIB	IIID	IIID
N3	N/A	IIB	IIB	IIC	IIID	IIID



O. Peacock et al., ASCO® 2020, Abs.#4012

Anatomopathologie des cancers colorectaux _ Importance des dépôts tumoraux



Proposition de reclassification AJCC/UICC
+ : positive, - : negative; DT : dépôts tumoraux

Reclassification du staging N	NO	Hazard Ratio universel (95% CI)
N1a	N1a DT-	1,90 (1.78-2.05)
N1b	N1b DT-, N1c	2,63 (2.48-2.80)
N2a	N2a DT-, N1a-b DT+	3,73 (3.50-3.98)
N2b	N2a DT+, N2b DT-	6,12 (5.73-6.54)
N3	N2b DT+	7,91 (6.94-9.01)

O. Peacock et al., ASCO® 2020, Abs.#4012

En intégrant à ce nouveau *staging* ganglionnaire, le stade T de la tumeur, les auteurs proposent de redéfinir les stades III en y ajoutant en particulier, un nouveau groupe de stade IIID, défini par l'association d'une tumeur T4 (a ou b) et N2b ou N3.

Une réunion internationale pour choisir la meilleure façon d'in-

tégrer ces données à une nouvelle classification consensuelle semble s'imposer.

En attendant, nous devons au minimum prendre en compte ces dépôts tumoraux comme un événement ganglionnaire supplémentaire dans nos décisions de traitement adjuvant.

Cancers du canal anal

Carcinomes épidermoïdes du canal anal pré-traités. L'immunothérapie à la manœuvre : analyse conjointe des essais KEYNOTE-028 et KEYNOTE-158

A. Marabelle et al., ASCO® 2020, Abs.#4020

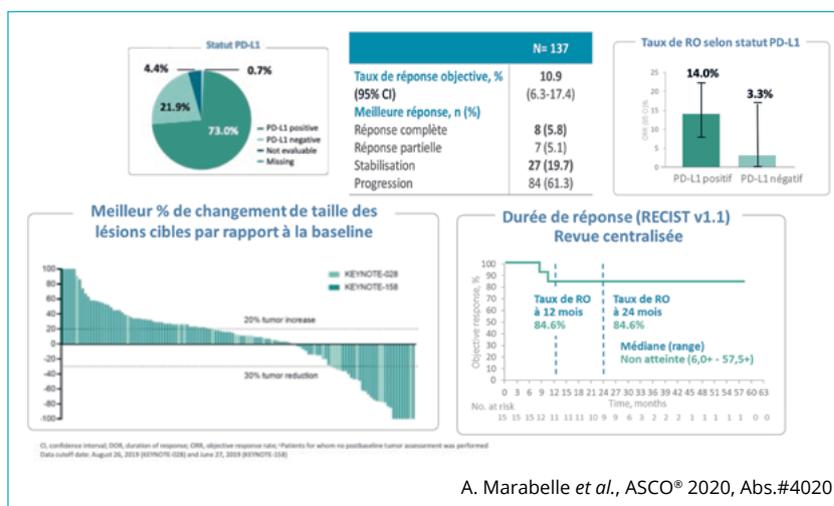
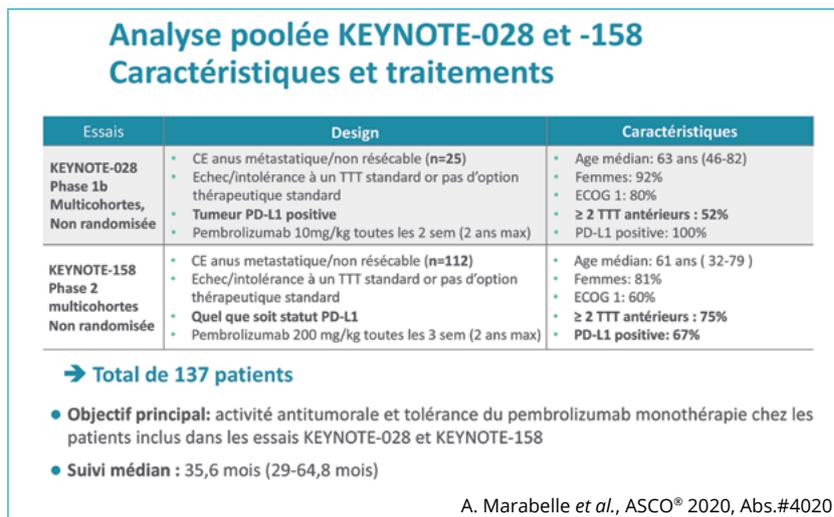
Les carcinomes épidermoïdes de l'anus, par leur caractère HPV-induit, font probablement partie des tumeurs digestives les plus sensibles à l'immunothérapie. Deux essais de phase II, l'un avec le Pembrolizumab (KEYNOTE-028), l'autre avec le Nivolumab (NCI9673) ont montré des résultats très prometteurs dans les formes avancées majoritairement pré-traitées, avec des taux de réponse supérieurs à 20 % et des taux de contrôle entre 60 et 70 % (1,2).

Cette communication rapporte les résultats de l'analyse poolée de l'essai KEYNOTE-028 et d'un autre essai évaluant le Pembrolizumab (KEYNOTE-158) dans les cancers de l'anus métastatiques ou non résecables en échec après un traitement standard.

Alors que l'essai KEYNOTE-028 avait inclus seulement 25 patients et était restreint aux tumeurs PD-L1 positives, l'essai KEYNOTE-158 a inclus 112 patients, quel que soit le statut PD-L1 tumoral (positif : 67 %). Les patients avaient reçu ≥ 2 lignes antérieures dans 52 % et 75 % des cas respectivement.

Après un suivi médian de 35,6 mois, les résultats étaient les suivants :

- taux de réponse objective de 10,9 %, clairement plus important en cas de tumeur PD-L1 positive (14 % versus 3,3 %),
- durée médiane de réponse non atteinte avec 84,6 % des patients avec une réponse maintenue à 12 et 24 mois respectivement,
- taux de stabilisation de 19,7 %,
- survie sans progression médiane de 2,1 mois,
- survie globale médiane de 11,7 mois,



- profil de toxicité conforme à celui attendu lors d'une immunothérapie anti-PD-1, avec un taux de toxicité tous grades et de grade ≥ 3 de 62 % et 17,5 % respectivement, dont 24 % et 5 % de toxicités immuno-médiées « classiques » (dysthyroïdie, pneumopathie, colite, réaction cutanée principalement).

Cette analyse poolée montre une activité anti-tumorale intéressante de l'immunothérapie dans les cancers avancés de l'anus sans alternative thérapeutique, en particulier pour les tumeurs PD-L1 positives, avec

des durées de réponse prolongées et une médiane de survie globale encourageante.

Cependant, **le taux de réponse reste relativement faible et doit inciter à identifier à l'avenir des biomarqueurs prédictifs de réponse plus pertinents que l'expression de PD-L1 afin de mieux sélectionner les patients pouvant tirer bénéfice de cette thérapie.**

(1) P. Ott et al., *Annals of Oncology*, 2017

(2) B. Morris et al., *Lancet Oncol.*, 2017

Cancers du pancréas

Cancers du pancréas borderline : intérêt du Folfirinox en néoadjuvant

Étude ESPAC-5F

P. Ghaneh et al., ASCO® 2020, Abs.#4505

Les cancers du pancréas borderline ont un risque élevé de résection incomplète et un mauvais pronostic. De nombreuses études suggèrent le bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante +/- suivie d'une radiochimiothérapie (RCT) pour en améliorer le taux de résection R0 (1-4).

L'essai ESPAC-5F est un essai international de phase II randomisé à quatre bras qui a comparé :

- une chirurgie immédiate,
- à un traitement néoadjuvant par Gemcitabine-Capécitabine (GEMCAP),
- Folfirinox,
- ou par RCT (50,4 Gy + Capecitabine),

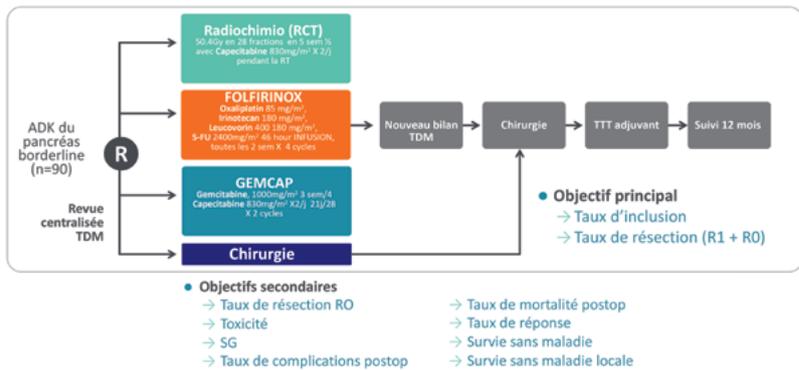
avec pour objectif principal la faisabilité en termes de taux de recrutement dans l'essai et le taux de résection R0/R1.

90 patients avec une tumeur borderline selon les critères du NCCN ont été randomisés (chirurgie : 32, GEMCAP : 20, Folfirinox : 20, RCT : 16) entre août 2014 et décembre 2018 pour un taux de recrutement de 20 patients par an.

Le taux de résection chirurgicale (R0 + R1) était de 58 % pour l'ensemble de la population et n'était pas différent entre le bras chirurgie et les trois bras néoadjuvants combinés (62 % versus 55 %, $p = 0,66$). Le taux de résection R0 pris isolément n'était pas non plus différent (15 % versus 23 %, $p = 0,72$).

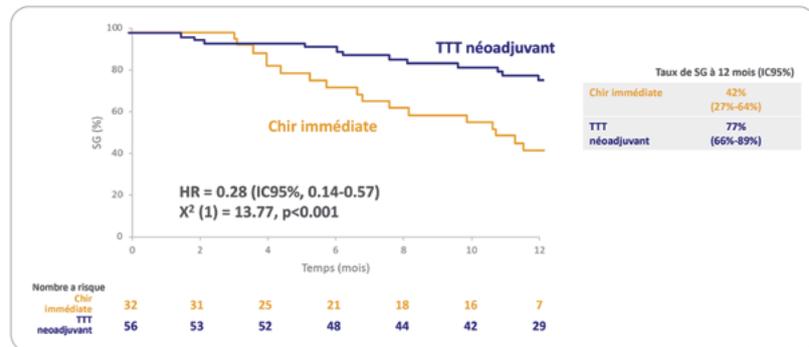
9 patients (18 %) des bras néoadjuvants ont présenté une toxicité de grade ≥ 3 (6 %, 26 % et 21 % dans les bras GEMCAP, Folfirinox et RCT).

ESPAC-5F : design



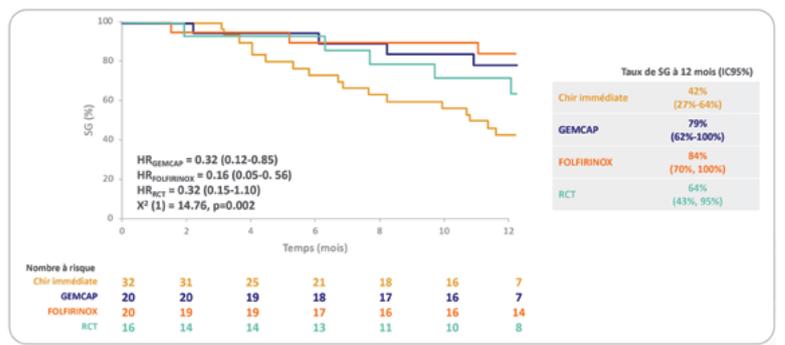
P. Ghaneh et al., ASCO® 2020, Abs.#4505

ESPAC-5F : survie globale (objectif secondaire)



P. Ghaneh et al., ASCO® 2020, Abs.#4505

ESPAC-5F : survie globale (objectif secondaire)



P. Ghaneh et al., ASCO® 2020, Abs.#4505

La survie globale (SG) était significativement meilleure chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant, avec un taux à 12 mois de 77 % versus 42 % dans le bras chirurgie d'emblée. Le Folfirinox était associé à la meilleure SG à un an (84 %) comparé au GEMCAP (79 %) et à la RCT (64 %).

Cette étude vient confirmer l'intérêt d'un traitement néoadjuvant dans les formes borderlines de cancer du pancréas et suggère la supériorité du Folfirinox sur les autres modalités thérapeutiques, notamment la RCT, ici évaluée seule. Cette dernière pourrait toutefois avoir sa place après une chimiothérapie pre-

mière. Cette question est actuellement explorée en France par l'étude PANDA.

- (1) S. Gillien *et al.*, *PlosOne*, 2010
- (2) F. Petrelli *et al.*, *Pancreas*, 2015
- (3) J.E. Murphy *et al.*, *JAMA Oncol.*, 2018
- (4) D. Pietrasz *et al.*, *Ann. Surg. Oncol.*, 2019

Cancers du pancréas métastatiques : l'échec cuisant de l'immunothérapie

D.J. Renouf *et al.*, *ESMO® 2020, Abs.#LBA65*

L'association Gemcitabine-Nab-Paclitaxel (GEM NabP) est un schéma validé en première ligne métastatique (étude MPACT). Aucune immunothérapie n'a montré d'activité dans l'adénocarcinome pancréatique à ce jour, à l'exception des rares cas de patients avec une instabilité des microsatellites (1 %). Cette résistance à l'immunothérapie est en partie médiée par le micro-environnement (fibroblastes et fibrose), qui pourrait être déplété par la chimiothérapie par GEM NabP.

180 patients avec un adénocarcinome pancréatique métastatique et un indice de performance (PS) ECOG 0 ou 1 ont été randomisés 2:1 (stratification sur le PS ECOG et l'antériorité de traitement adjuvant) entre GEM (1000 mg/m² J1, J8, J15) NabP (125 mg/m² J1, J8, J15) ou GEM NabP + Durvalumab (1500 mg à J1) et Trémélimumab (75 mg à J1 pour 4 cycles).

L'objectif principal était la survie globale (SG) avec un HR cible ambitieux de 0,65. Les résultats du *safety run in* avaient été présentés à l'ASCO® 2018, sans signal de toxicité inattendue et avec des premiers résultats d'activité très encourageants (taux de contrôle de la maladie 100 %, survie sans progression médiane 7,9 mois, survie globale médiane non atteinte). Suite à ces résultats, les inclusions ont été terminées très rapidement.

Cette activité n'a malheureusement pas pu être confirmée dans l'analyse finale. L'étude est en effet totalement négative, sans amélioration de la SG (HR : 0,94, $p = 0,72$), ni de la survie sans progression (SSP), du taux de réponse objective (RO) et de contrôle de la maladie (Tableau). Aucun sous-groupe clinique ne semblait bénéficier de l'immunothérapie ; les analyses ancillaires (tumeur et ADNtc) sont en cours pour identifier d'éventuels marqueurs prédictifs.

L'étude PA-7 vient s'ajouter à la liste d'études négatives en immuno-oncologie dans l'adénocarcinome pancréatique. De nouvelles stratégies et biomarqueurs doivent être explorés pour espérer surmonter la résistance de ces tumeurs à l'immunothérapie.

L'étude de phase II PA.7 a évalué l'ajout d'une bi-immunothérapie par Durvalumab (anti-PD-L1) et Trémélimumab (anti-CTLA4) à une chimiothérapie par GEM NabP.

Cancers du pancréas métastatiques : quelle qualité de vie ?

Étude QOLIXANE-PARAGON

T.O. Goetze *et al.*, *ESMO® 2020, Abs.#15250*

Les données de qualité de vie (QdV) dans l'adénocarcinome du pancréas sont limitées. La QdV avait été étudiée dans l'étude PRODIGE-ACCORD 11 (1) par des questionnaires EORTC QLQ-C30, avec une amélioration du temps à détérioration de la QdV sous Folfirinox par rapport à la

Gemcitabine. Les données de QdV concernant les patients traités par Gemcitabine-Nab-Paclitaxel (GEM NabP) dans l'étude MPACT n'étaient pas disponibles.

L'étude QOLIXANE-PARAGON est une sous-étude prospective, non interventionnelle et multicentrique

du registre allemand PARAGON des patients atteints de cancer du pancréas, prenant en compte tous les types de traitements. Les résultats présentés à l'ESMO® 2020 concernaient les patients traités par GEM NabP en première ligne métastatique. La QdV a été mesurée de manière prospective par des questionnaires EORTC-C30 (à la *baseline* puis tous les mois)

et les données d'efficacité et de toxicité des traitements ont été recueillies.

600 patients ont été recrutés dans 95 centres. Les patients avaient reçu un nombre médian de 4 cycles, avec des survies sans progression et globales médianes de respectivement 5,8 et 8,9 mois, concordantes avec les résultats de l'étude princeps MPACT.

588 patients avaient complété le questionnaire de QdV à *baseline* et seulement 139 avaient les questionnaires disponibles pour les trois temps d'intérêt (*baseline*, 3 mois et 6 mois).

- Les résultats révélèrent une QdV globale altérée (score moyen

à 46,2 à *baseline*) et celle-ci était associée à la SG en analyse univariée (HR : 0,86, $p < 0,0001$).

- L'analyse multivariée montrait que la dimension « fonctionnement physique » et les nausées/vomissements étaient prédictifs de la SG : chaque augmentation de 10 % du score de fonctionnement physique était associée à une diminution de 11 % du risque de décès et chaque augmentation de 10 % du score de nausées/vomissements était associée à une augmentation de 6 % du risque de décès.

- Le temps médian à détérioration de la QdV était de 4,7 mois.

Au total, QOLIXANE est la plus grande étude sur la QdV en vie

réelle des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques en phase de chimiothérapie et montre que le délai de détérioration de la QdV est court, reflétant l'agressivité de la maladie ; elle souligne la difficulté de recueil de ce type d'information (nombre croissant de patients non évaluables au fil des évaluations) et confirme que la QdV est un prédicteur de la SG (2).

(1) S. Gourguou-Bourgade, *J. Clin. Oncol.*, 2013

(2) M. Diouf *et al.*, *Qual. Life Res.*, 2016)

Cancers des voies biliaires

Cholangiocarcinomes avancés : GemCis reste le standard de première ligne.

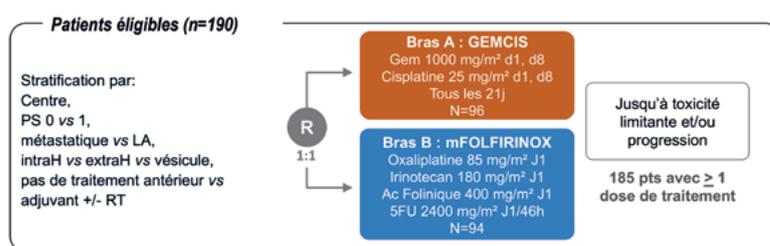
Résultat de l'étude de phase II PRODIGE-38 AMEBICA

J.M. Phelip *et al.*, *ESMO® 2020*, Abs.#52P

L'association Gemcitabine-Cisplatine (GemCis) est le traitement de référence en première ligne dans les cancers des voies biliaires (CVB) avancés (étude ABC-02). Le Folfirinox a montré sa supériorité par rapport à la Gemcitabine seule dans le cancer du pancréas (étude PRODIGE ACCORD-11). En raison de la proximité anatomique, histologique et thérapeutique entre ces deux types de tumeurs, l'étude de phase II/III PRODIGE-38 AMEBICA a proposé de comparer le GemCis au Folfirinox modifié (mFolfirinox) dans les CVB avancés en première ligne.

Cette étude randomisée de phase II/III a été réalisée dans 43 centres français. Les patients atteints de CVB localement avancés ou métastatiques, ECOG PS 0-1 ont été

Cholangiocarcinomes avancés : FOLFIRINOXm versus CISGEM Etude de phase II – AMEBICA FFCO PRODIGE 38)



Objectif principal :

► SSP à 6 mois (progression évaluée selon les critères RECIST 1.1)

Objectifs secondaires :

► SSP médiane, Meilleure réponse, Toxicité et complications biliaires (angiocholite, obstruction), QLQ C30

P. Ghaneh *et al.*, *ASCO® 2020*, Abs.#4505

randomisés 1:1 pour recevoir soit le mFolfirinox (sans bolus de 5FU au jour 1) ou GemCis pendant 6 mois. Le critère principal de la phase II, non comparative, était le taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois selon RECIST *versus* 1.1 objectif H1 ≥ 60 %.

190 patients ont été inclus (48 % PS 0, 62 % cholangiocarcinomes intra-hépatiques).

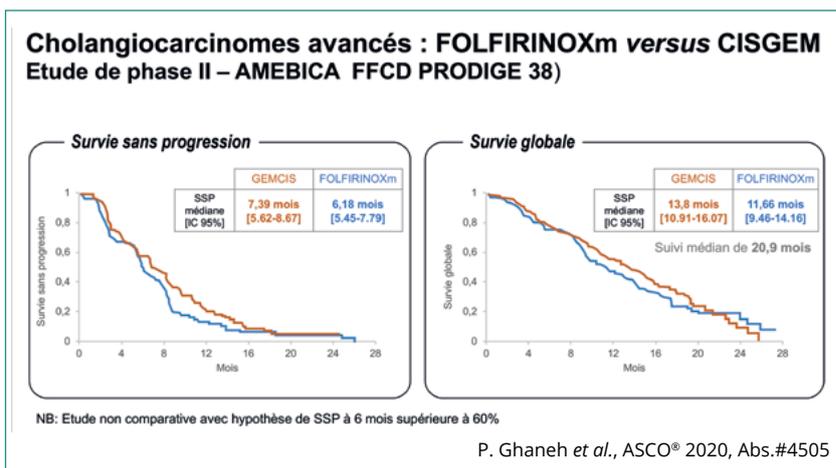
L'étude était négative :

- la SSP à 6 mois avec le mFolfirinox était de 59,0 % contre 51,1 % avec le GemCis,
- le taux de contrôle de la maladie (66,3 % contre 69,9 %),

- la survie globale (médiane : 11,7 contre 14,3 mois),
- et la qualité de vie n'était pas améliorée.

L'évaluation du mFolfinirox ne sera donc pas poursuivie en phase III.

Au total, **le mFolfinirox n'est pas parvenu à détrôner le GemCis en traitement standard de première ligne dans les CVB avancés.**



Carcinomes hépato-cellulaires

Carcinomes hépato-cellulaires non résécables : chimiothérapie intra-artérielle hépatique par Folfox versus TACE ... Une étude chinoise de phase III positive mais qui ne convainc pas

M. Shi et al., ESMO® 2020, Abs.#9810

Le traitement de première intention chez les patients ayant un carcinome hépato-cellulaire (CHC) localement avancé et un indice de performance (PS ECOG) 0 (BCLC B) est la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH ou TACE pour *Trans Arterial Chemo Embolisation*). Les résultats de la CEIAH sont mitigés, avec un taux de contrôle de la maladie de moins de 50 % et des médianes de survie globale (SG) de 9-13 mois.

	CIAH (n=159)	CEIAH (n=156)	p
Survie globale, médiane (mois)	23,1	16,1	<0,001
Survie sans progression, médiane (mois)	9,6	5,4	<0,001
Réponse objective RECIST (%)	45,9	17,9	<0,001
Réponse objective RECIST modifié (%)	48,4	32,7	0,004
Évènements indésirables graves (%)	19	30	0,03

M. Shi et al., ESMO® 2020, Abs.#9810

Sur la base d'une étude de phase II ayant évalué une chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) par Folfox (5FU, acide folinique, Oxaliplatine) dans les CHC non résécables (J. He et al., *Chin. J. Cancer*, 2017), cette équipe chinoise a proposé une étude de phase III multicentrique (nombre de centres non indiqué), comparant la CIAH par Folfox versus CEIAH, avec pour objectif principal la SG.

- Les patients recevaient une CIAH par Folfox toutes les 3 semaines pour un maximum de 6 cures ou une CEIAH par Épirubicine à la demande. Les modalités de suivi (rythme et type des imageries) et les critères d'arrêt de la CEIAH n'étaient pas détaillés. Le *cross over* était autorisé à progression sous une modalité ou l'autre.
- 315 patients ont été randomisés 1:1, stratifié sur le centre et la taille tumorale. La tumeur devait au moins mesurer 7 cm, sans invasion macro-vasculaire

ni métastase extra-hépatique et les patients devaient présenter un score de Child Pugh A et un ECOG PS 0 ou 1.

Caractéristiques des patients :

- 90 % des patients avaient une hépatopathie virale B (on ignorait la proportion de patients avec une cirrhose et les paramètres biologiques [ex. albumine, bilirubine] et cliniques [ex. ascite] n'étaient pas décrits),
- la taille médiane des lésions était de 10 cm et 50 % avaient plus de 3 lésions,

- le nombre médian de séances était de 4 pour la CIAH et 2 pour la CEIAH.

Résultats :

la CIAH était associée à une amélioration significative :

- de la SG médiane (23,1 mois contre 16,1 mois, HR : 0,58, $p < 0,001$; pas d'analyse prenant en compte les *cross overs*),
- de la survie sans progression, du taux de réponse RECIST et RECIST modifié (Tableau).
- 38 patients dans le bras CIAH et 18 patients dans le bras CEIAH ont été secondairement réévalués,

- la CIAH était associée à moins d'évènements indésirables graves, mais les évènements non graves et les évènements liés au cathéter n'étaient pas décrits.

Cette étude positive a été largement discutée pour ses imprécisions méthodologiques concernant la description de la population, ainsi que sur la stratégie thérapeutique proposée : notamment, inclusion de patients avec des grosses tumeurs et PS 1 (au-delà du BCLC B) pour lesquels un traitement systémique aurait pu être proposé, poursuite des traitements locorégionaux à progression alors que la recom-

mandation ESMO® est de proposer un traitement systémique.

Les données de survie ont également été mises en perspectives avec les résultats récents des traitements systémiques (association Atezolizumab/Bévacizumab), faisant poser la question de la meilleure modalité thérapeutique pour ces patients.

Enfin, ces données en population chinoise et concernant quasi-exclusivement des CHC sur hépatopathie virale B ne peuvent être transposées à la population européenne ; **elles ne modifient donc pas nos pratiques.**

Tumeurs neuro-endocrines

Lanréotide 120 tous les 14 jours !

M.E. Pavel et al., ESMO® 2020, Abs.#1162

Le Lanréotide autogel (LAN) est un analogue de la Somatostatine qui a prouvé son efficacité en première intention dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) iléales et pancréatiques avancées non opérables, non fonctionnelles depuis l'étude de phase III CLARINET (2). Celle-ci avait en effet démontré que le LAN 120 mg tous les 28 jours améliorait significativement la survie sans progression *versus* placebo (non atteinte *versus* 18 mois, $p < 0,001$).

CLARINET FORTE est une étude de phase II ouverte qui évalue la sécurité et l'efficacité de la double dose de Lanréotide autogel (120 mg tous les 14 jours) chez des patients avec TNE iléales ou pancréatiques en progression sous Lanréotide autogel (120 mg tous les 28 jours) depuis plus de 24 semaines. 144 patients ont été inclus.

Les médianes de survie sans progression (critère d'évaluation principal) étaient de 5,6 (5,5 -

	TNE pancréatiques (n=96)	TNE iléales (n=48)
Survie sans progression	5,6 (5,5 - 8,3)	8,3 (5,6 - 11,1)
Survie sans progression		
▶ Ki67<10% (n=43)	8 mois (5,6 - 8,3)	8,6 mois (5,6 - 13,8)
▶ Ki67>10% (n=5)	2,8 mois (2,8 - 2,9)	5,5 mois (2,6 - NR)
Taux de contrôle de la maladie (DCR*)		
▶ Semaine 24	43,8% (29,5 - 58,8)	58,8% (44,2 - 72,4)
▶ Semaine 48	22,9% (12,0 - 37,3)	33,3% (20,8 - 47,9)
▶ Stabilité tumorale	66,7%	68,6%
Effets indésirables (grade)		
▶ Grade 1-2	37,5%	51%
▶ Grade ≥ 3	2%	0%
Effets indésirables (type)		
▶ Troubles gastro intestinaux	25%	37,3%
▶ Douleurs lors de l'injection		13,7%
▶ Hyperglycémie (n=2)	2%	2%
▶ Stéatorrhée (n=1)	0%	1%

DCR = Réponse complète + réponse partielle + Stabilité

M.E. Pavel et al., ESMO® 2020, Abs.#1162

8,3) dans le groupe TNE pancréatiques et 8,3 (5,6 ; 11,1) mois dans le groupe TNE iléales.

Cette étude de phase II regroupant les TNE gastro-entéro-pancréatiques confirme la bonne tolérance du Lanréotide autogel à la dose de 120 mg tous les 14 jours. Cette posologie permet d'obtenir un contrôle tumoral satisfaisant, surtout dans les TNE pancréatiques

avec un Ki67 ≤ 10 %. Ce contrôle tumoral ne se fait pas au détriment de la tolérance et permet ainsi d'envisager ce traitement dans certaines situations. **Le doublement de dose n'ayant pas l'AMM, cette stratégie doit être discutée systématiquement dans des réunions de concertations pluridisciplinaires dédiées aux TNE.**

(1) M. Caplin et al., N. Engl. J. Med., 2014

Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques progressives non résécables ou métastatiques : le Surufatinib, un nouveau TKI efficace

J. Xu et al., ESMO® 2020, Abs.#11560

Le Surufatinib est un inhibiteur de tyrosines kinases ciblant les récepteurs du VEGF, du FGFR1 et le récepteur CSF1 (*Colony stimulating factor 1 receptor*), qui a démontré son efficacité dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) extra-pancréatiques dans une étude antérieure de phase III (ESMO® 2019, Abs.#LBA76). À l'ESMO® 2020, ont été présentés les résultats d'une étude réalisée dans les TNE pancréatiques (pNET) bien différenciés de grade 1 ou 2, en progression non résécables ou métastatiques.

Les 172 patients ont été randomisés (ratio 2:1) entre Surufatinib (n = 113 ; 300 mg PO) ou placebo (n = 59) jusqu'à progression ou effets indésirables intolérables. Le *cross over* à progression était autorisé. L'objectif principal était la survie sans progression évaluée par l'investigateur.

- La survie sans progression médiane évaluée par l'investigateur

Effets indésirables les plus fréquents (≥5%) de grade ≥3	Surufatinib	Placebo
Hypertension artérielle	39,8	8,5
Protéinurie	9,7	1,7
Hypertriglycémie	7,1	0
Perturbation du bilan hépatique	2,7	5,1

J. Xu et al., ESMO® 2020, Abs.#11560

était de 10,9 mois *versus* 3,7 mois dans les groupes Surufatinib et placebo, respectivement (RR : 0,491 ; IC 95 % : 0,319-0,755 ; $p = 0,0011$).

- La survie sans progression médiane réalisée à l'aveugle par un comité indépendant a confirmé ces données de survie sans progression évaluée par l'investigateur et était de 13,9 mois *versus* 4,6 mois dans les groupes Surufatinib et placebo, respectivement (HR : 0,339 ; IC 95 % : 0,209-0,549 ; $p < 0,0001$).

- Le taux de réponse objective évalué par l'investigateur était de

19,2% et de 1,9% avec le Surufatinib et le placebo ($p = 0,0021$).

- Les effets indésirables les plus fréquents de grade ≥ 3 liés au traitement (TEAE) étaient conformes aux attentes.

Le Surufatinib améliore significativement la survie sans progression des patients présentant une TNEp en progression de grade 1 ou 2 avec une toxicité acceptable. **Le Surufatinib pourrait devenir une option thérapeutique de l'arsenal thérapeutique.**

Néoplasies neuro-endocrines avancées : l'immunothérapie doit trouver sa place

J. Capdevila et al., ESMO® 2020, Abs.#11570

L'immunothérapie (Pembrolizumab et Spatalizumab) a démontré une activité limitée dans les néoplasies neuro-endocrines (NEN) avancées principalement en raison d'une hétérogénéité tumorale, de la faible charge mutationnelle tumorale et de l'infiltration lymphocytaire. Dans ce contexte, l'intensification du traitement en ciblant à la fois PD-L1 et le CTLA-4 pourrait permettre d'augmenter l'efficacité de l'immunothérapie dans les NEN.

Afin d'évaluer cela, les patients ont été inclus dans quatre cohortes :

- les carcinoïdes pulmonaires typiques/atypiques (cohorte 1, n = 27),
- les tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-intestinales grade 1-2 (cohorte 2, n = 31),
- les TNE pancréatiques grade 1-2 (cohorte 3, n = 32),
- et les NEN grade 3 (cohorte 4, n = 33).

Les patients ont reçu du Durvalumab (anti-PD-L1) à 1500 mg et du Tremelimumab (Anti-CTLA4)

75 mg jusqu'à 4 cycles, toutes les 4 semaines.

- L'objectif principal était le bénéfice clinique à 9 mois pour les cohortes 1, 2 et 3. Avec un suivi médian de 10,8 mois, il était de 7,4 %, 32,3 % et, 25 % dans les cohortes 1, 2 et 3, respectivement.

- Les taux de réponse globale irRECIST (irORR) étaient de 7,4 %, 0 % et 6,3 % pour les cohortes 1, 2 et 3, respectivement.

- L'expression de PD-L1 n'était pas corrélée à l'efficacité anti-tumorale sauf pour la cohorte 1,

où le taux de réponse globale irRECIST était de 16 % dans les tumeurs PD-L1 + versus 0 % dans les tumeurs PD-L1 - ($p = 0,033$).

- Pour la cohorte 4, le taux de patients en vie à 9 mois était de 36,1 % et le taux de réponse globale irRECIST était de 9,1 %.

- Les effets indésirables liés au traitement étaient une fatigue (43 %), une diarrhée (31,7 %), un prurit (23,6 %), des nausées (13,8 %) et une hypothyroïdie (9,8 %).

- Les effets indésirables de grade ≥ 3 étaient une toxicité hépatique (9,7 %), une diarrhée (6,5 %), une fatigue (2,4 %) et des vomissements (2,4 %).

Au total

Dans les cohortes 1, 2 et 3, l'association du Durvalumab au Tremelimumab a montré une activité modeste et ne justifie pas une étude de phase II ou III.

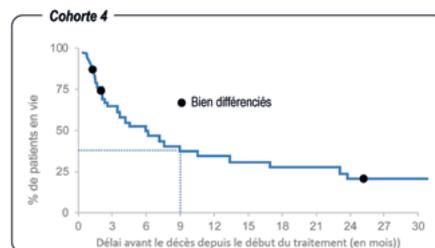
En revanche, **dans les NEN, la bithérapie améliore le taux de survie globale à 9 mois et justifie une phase II.**

Si aucune toxicité limitante n'a été retrouvée, il faut noter qu'il n'a pas été mis en évidence de réponse radiologique majeure.

Durvalumab plus trémélimumab pour néoplasies neuroendocriniens avancés d'origine gastro-entéro-pancréatique ou pulmonaire : L'essai DUNE (GETNE 1601)

4^{ème} cohorte : Néoplasies neuro endocriniennes de Grade 3 gastroentéropancréatiques en progression avec une chimio à base d'un sel de platine (30 NEC / 3 TNE bien différenciée)

Cohorte 4		
Néoplasies neuro endocrines (Grade 3)		
	Médiane (Min-Max)	N (%)
Âge	55	33 (100%)
Genre	Homme	22 (66,7%)
ECOG	0 1	13 (39,4%) 20 (60,6%)
Histologie Ki 67	Pau différenciée >20-55 >55	30 (90,9%) 13 (39,4%) 20 (60,6%)
Traitements antérieurs	Analogues Chimiothérapie à base de platine Autres	2 33 5



Très faibles signaux dans les cohortes 1, 2, 3 qui ne justifient pas une phase II. En revanche, dans le NEN, la bithérapie améliore le taux de survie globale à 9 mois et justifie une phase II.

J. Capdevila et al., ESMO® 2020, Abs.#11570

Durvalumab plus trémélimumab pour néoplasies neuroendocriniens avancés d'origine gastro-entéro-pancréatique ou pulmonaire : L'essai DUNE (GETNE 1601) 4 cohortes recrutées

	Cohorte 1		Cohorte 2		Cohorte 3	
	Carinoïde Pulmonaire Typique/atypique	TNE Gastro-intestinale (Grade 1-2)	TNE Pancréatique (Grade 1-2)	Médiane (Min-Max)	N (%)	Médiane (Min-Max)
Âge	61	27 (100%)	62	31 (100%)	66	32 (100%)
Genre	Homme	18 (66,7%)	Homme	18 (58,1%)	Femme	18 (56,3%)
ECOG	0 1	11 (40,7%) 16 (59,3%)	0 1	13 (41,9%) 18 (58,1%)	0 1	16 (50,0%) 16 (50,0%)
Grade histologique	Bien diff. Moy dif. Inconnu	10 (37,0%) 13 (48,1%) 4 (14,8%)	Bien diff. Moy dif.	21 (67,7%) 10 (32,2%)	Bien diff. Moy dif.	20 (62,5%) 12 (37,5%)
Traitement antérieurs	Analogues Everolimus Chimio Autres	22 17 16 11	Analogues Everolimus Sunitinib Chimio PRRT Autres	29 19 2 7 6 17	Analogues Everolimus Sunitinib Chimio PRRT Autres	25 25 18 16 3 20
Bénéfice clinique (Contrôle tumoral: Stabilité+ réponse)	A 9 mois	7,4%	A 9 mois	32,3%	A 9 mois	25%

- Cohorte 1**
 - Tumeur Carcinoïde pulmonaire
 - Traitee par ASS
 - Et/ou thérapies ciblées ou chimio
- Cohorte 2**
 - TNE Grade 1-2 iléale
 - Traitee par ASS
 - Et thérapies ciblées (Everolimus ou Riv)
- Cohorte 3**
 - TNE Grade 1-2 pancréatique
 - Traitee par chimio, ASS, et thérapies ciblées (2-4 traitements antérieurs)

J. Capdevila et al., ESMO® 2020, Abs.#11570

Carcinomes neuro-endocrines digestifs : quels facteurs de survie ? Résultats du registre espagnol R-GETNE

P.J. Fonseca et al., ESMO® 2020, Abs.#1159MO

Les tumeurs néoplasiques neuroendocrines de grade 3 (ki67 > 20 % ; NEN) regroupent les carcinomes neuroendocrines (CNE) et les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (NET G3). Les CNE présentent un profil plus agressif que les NET G3. H. Sorbye et al., à partir de leur registre avaient pointé du doigt l'importance de séparer les NET G3 des CNE et de ne pas les regrouper compte tenu de leur sensibilité différente à certains traitements, notamment aux sels de platine (1).

Les options thérapeutiques dans les CNE sont limitées.

L'étude 1159MO présentée à l'ESMO® avait pour objectif d'analyser dans une cohorte de 535 patients suivis pour un CNE digestif, à partir du registre espagnol, les facteurs pronostiques de survie.

Sur les 535 patients atteints d'une CNE, 29 % étaient âgés de ≥ 70 ans (âge médian de 64 ans), et 85 % avaient un ECOG 0-1. La tumeur primitive se situait au niveau du côlon/rectum (30 %),

du pancréas (24 %), de l'estomac (13 %), du grêle (4 %) ou était de primitif inconnu (16 %). 87 % des CNE de stade I-III ont été réséqués et, parmi ceux-ci, 54% ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Les sels de platine sont largement utilisés (73 %) associés à l'Étoposide chez les patients présentant un CNE avancé, avec un taux de réponse de 64 % et une survie sans progression médiane de 6,1 mois.

Avec un suivi médian de 4 ans, dans les stades I, II, III, et IV, respectivement, la survie médiane

globale était de 6,1 ans (1,8-NA), 5,8 ans (1,9-NA), 2,1 ans (1,5-6,7) et 0,8 an (0,56-1,1).

À un stade métastatique, la survie globale était de 14,0 mois (12,6-15,8), 10,1 (9,5-11,8), 9,9 (8,2-11,2), 7,3 (5,2-9,3), 4,7 (2,8-7,0) et 2,7 mois (1,9-3,8) dans les lésions de l'intestin grêle, du pancréas, du rectum, de l'estomac, du côlon et de primitif inconnu, respectivement.

L'analyse multivariée, les facteurs pronostiques indépendants de la survie globale étaient :

- le stade tumoral (I-III *versus* IV, HR : 0,43, 0,27-0,81),
- la localisation de la lésion primitive (intestin grêle, pancréas et rectum *versus* autres, HR : 0,63, 0,44-0,92),
- l'ECOG (0-1 *versus* 2, HR : 0,64, 0,37-0,77),

- et le sexe (femmes *versus* hommes, HR : 0,89, 0,74-0,95).

Cette étude est à ce jour la plus grande série de CNE et identifie des facteurs pronostiques qui devront être pris en compte pour les essais futurs.

(1) H. Sorbye *et al.*, *Neuroendocrinology*, 2019

Tumeurs stromales gastro-intestinales

Trois ans de traitement adjuvant, définitivement !

H. Joensuu *et al.*, ASCO® 2010, Abs.#11503

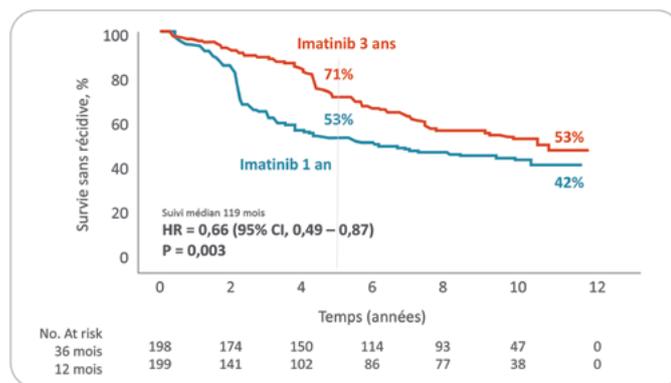
Le traitement adjuvant standard des GIST repose sur l'Imatinib 400 mg/j pendant 3 ans. C'est l'étude germano-scandinave de phase III SSGXVIII/AIO qui avait permis d'établir la durée de traitement de 3 ans par comparaison à une durée de 1 an, démontrant un bénéfice de survie globale après un suivi médian de 54 puis 90 mois (1).

Ce sont maintenant les résultats avec 10 ans de suivi après le dernier patient inclus qui sont communiqués.

Cet essai avait inclus 400 patients opérés d'une GIST à haut risque de récurrence (dont 70 % avaient une tumeur avec mutation KIT exon 11) et avait pour objectif principal la survie sans récurrence. Cette nouvelle analyse permet de confirmer le bénéfice à long terme d'un traitement de 3 ans par rapport à 1 an :

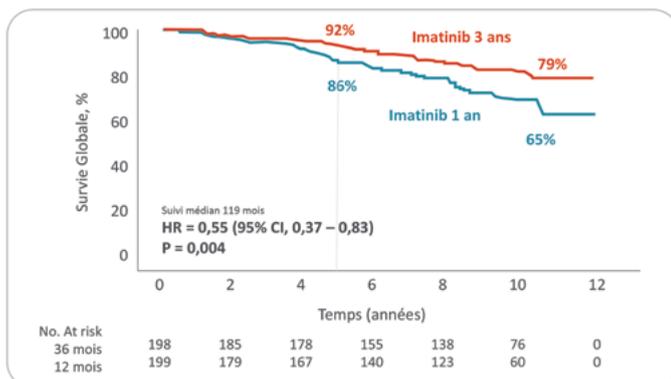
- **en termes de survie sans récurrence** : HR : 0,66 ; $p = 0,003$, avec des taux à 5 ans de 71 % *versus* 53 % et à 10 ans de 53 % *versus* 42 %,

SSGXVIII/AIO : Résultats à 10 ans Survie sans récurrence (ITT)



Peter Reichardt *et al.*, ASCO® 2010, Abs.#11503

SSGXVIII/AIO : Résultats à 10 ans Survie globale (ITT)



Peter Reichardt *et al.*, ASCO® 2010, Abs.#11503

• **en termes de survie globale :** HR : 0,55 ; $p = 0,04$ avec des taux à 5 ans de 92 % *versus* 86 % et à 10 ans de 79 % *versus* 65 %.

Cette analyse confirme donc notre standard actuel avec un

bénéfice de survie globale à long terme justifiant le maintien du traitement pendant 3 ans... en attendant les résultats de l'étude IMADGIST évaluant maintenant une durée de 6 ans *versus* 3 ans

pour les patients ayant un risque de récurrence élevé.

(1) H. Joensuu *et al.*, *JAMA* 2012 et H. Joensuu *et al.*, *JCO*, 2016

GIST avancées en première ligne : l'Imatinib a-t-il trouvé son partenaire avec le Binimetinib ?

K. Chi *et al.*, ASCO® 2020, Abs.#11508

Sur la base de la démonstration sur modèle pré-clinique d'une synergie d'action entre l'inhibition de MEK par Binimetinib et de KIT par Imatinib, l'efficacité de l'association de ces deux molécules a été évaluée dans une étude unicentrique (MSKCC, New York) de phase II monobras en première ligne de traitement des GIST.

Ainsi, les patients porteurs d'une GIST avancée non résécable ou métastatique non pré-traitée, recevaient l'association Imatinib 400 mg/j et Binimetinib 30 mg × 2 /j (après avoir reçu l'Imatinib seul pendant 2 semaines). L'objectif principal était le taux de réponse avec une intention de majoration de 20 % par rapport au taux attendu sous Imatinib seul.

47 patients ont été inclus, dont 39 évaluable, de profil mutationnel variable (dont 29 avec mutation KIT exon 11, 2 sans mutation somatique KIT/PDGFR, 4 de statut inconnu...).

Le taux de réponse était de 66,7 % et dans 7 cas sur 8, la tumeur est devenue résécable.

La durée médiane de réponse était de 30 mois, la médiane

GIST L1 phase II, Imatinib + Binimetinib Caractéristiques des patients - tumeurs

Caractéristiques	n = 40 (%)
Age (ans)	Médiane : 60; Range: [29-78]
Localisation tumeur primitive	
Œsophage	2 (5)
Estomac	15 (37.5)
Grêle	15 (37.5)
Côlon	1 (2.5)
Rectum	5 (12.5)
Mésentère/inconnu	2 (5)
Mutation driver primaire	
KIT exon 8 and exon 11 splicing	1 (2.5)
KIT exon 9	3 (7.5)
KIT exon 11	29 (72.5)
KIT exon 13	1 (2.5)
KIT/PDGFR wild-type (e.g. NF-loss)	2 (5)
Inconnu	4 (10)

K. Chi *et al.*, ASCO® 2020, Abs.#11508

de survie sans progression de 29,9 mois et celle de survie globale n'était pas atteinte.

La tolérance semblait bonne avec une toxicité grade 3-4 essentiellement biologique (7 % d'anémie, 9 % de neutropénie, 13 % d'hypophosphorémie, 63 % d'élévation asymptomatique des CPK) et une diminution de la fraction d'éjec-

tion pour 2 patients, réversible avec la diminution de posologie.

Ces résultats très prometteurs méritent de poursuivre l'évaluation de l'association Imatinib + Binimetinib en première ligne des GIST de façon randomisée *versus* l'Imatinib.

GIST avancées : le Ripretinib confirmé en quatrième ligne et plus

J.R. Zalcborg et al., ESMO® 2020, Abs.#1622MO
 R.L. Jones et al., ESMO® 2020, Abs.#1621MO

Le Ripretinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase validé par la FDA inhibant fortement KIT et PDGFRA. INVICTUS était un essai randomisé en double aveugle et contrôlé comparant le Ripretinib au placebo dans les GIST avancées et au-delà de la troisième ligne (1).

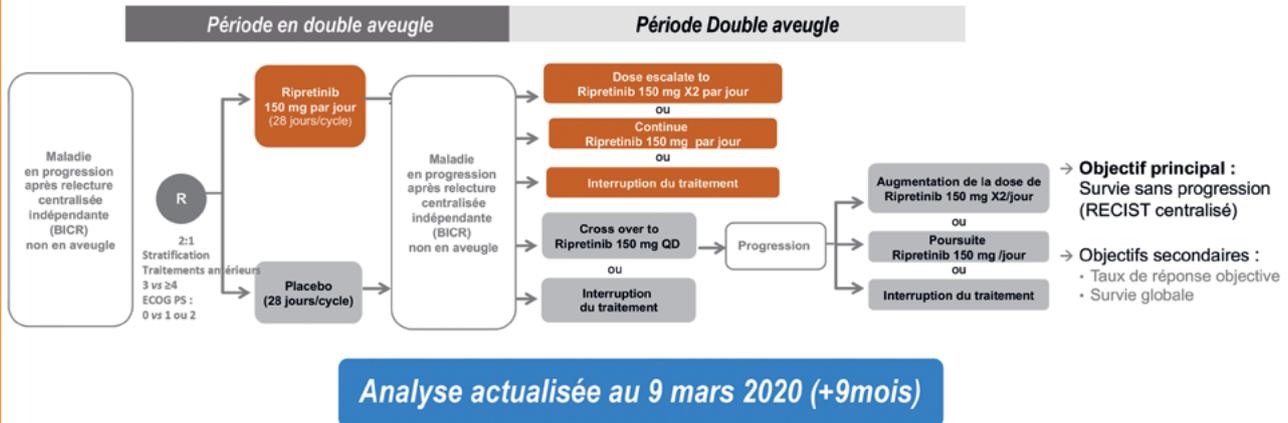
L'étude avait mis en évidence que le Ripretinib, comparé au placebo, améliore de manière significative la survie sans progression (6,3 versus 1,0 mois), réduit le risque de progression de la maladie ou de décès de 85 % et améliore significativement la survie globale (15,1 versus 6,6 mois). Dans le même temps, le Ripretinib présentait un profil de tolérance favorable.

À l'ESMO® 2020, les résultats actualisés avec un suivi supplémentaire de 9 mois ont été présentés. Les patients atteints d'une GIST avancée, précédemment traités au moins par l'Imatinib, le Sunitinib et le Regorafenib ont été randomisés (2:1) entre Ripretinib 150 mg/jour versus placebo.

À progression, les patients traités par placebo pouvaient être traités par Ripretinib 150 mg alors

1622MO Ripretinib en 4^{ème} ligne et plus en cas de GIST avancées

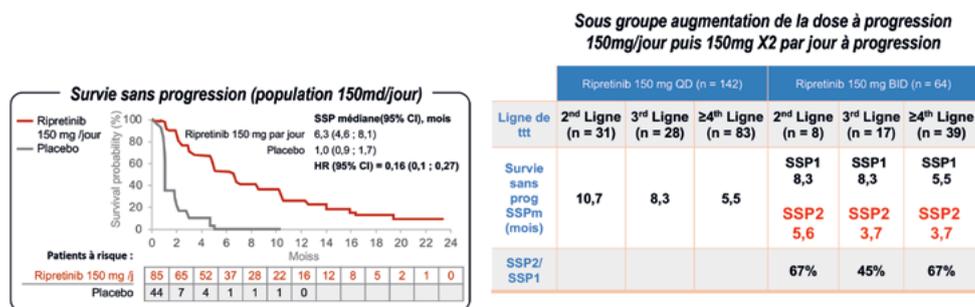
Phase III INVICTUS



J.R. Zalcborg et al., ESMO® 2020, Abs.#1622MO

1623MO Ripretinib en 4^{ème} ligne et plus en cas de GIST avancées

Phase III INVICTUS



- Résultats supérieurs en survie globale aux résultats initiaux avec survie sans progression identique et sans nouvelle toxicité décrite.
- Ripretinib a déjà l'autorisation de la FDA, bientôt celle de l'EMA

Peter Reichardt et al., ASCO® 2010, Abs.#11503

que ceux traités par Ripretinib 150 mg/jour pouvaient recevoir du Ripretinib à 150 mg × 2/jour.

Au total, 129 patients ont été randomisés et 128 ont reçu un traitement [Ripretinib 150 mg/jour (n = 85) *versus* placebo (n = 43)].

- La survie sans progression était de 6,3 mois (IC 95 % 4,6-8,1) *versus* 1,0 mois (IC 95 % 0,9-1,7) pour les patients traités par Ripretinib et placebo, respectivement (RR : 0,16).

- La survie globale médiane était non atteinte (IC 95 % 13,1-NA) (NB : 15,1 mois dans l'analyse précédente de l'étude) *versus* 6,3 mois (IC 95 % 4,1-10,0) pour les patients traités par Ripretinib et placebo, respectivement (HR : 0,43).

- Aucune nouvelle toxicité notable n'a été rapportée.

La mise à jour de l'analyse de l'essai de phase III INVICTUS confirme les premiers résultats et montre, dans le groupe Ri-

pretinib, une amélioration de la survie globale et une survie sans progression similaire. **Ces résultats actualisés confirment le bénéfice du Ripretinib avec un bon profil de sécurité chez les patients atteints de GIST avancés, traités avec au moins trois inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'Imatinib.** Cette analyse renforce le dossier pour une AMM européenne.

(1) J.Y. Blay *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2020

GIST avancées avec mutation PDGFRA D842V: l'Avapritinib sauve la mise !

R.L. Jones *et al.*, *ESMO*® 2020, Abs.#1621

Les tumeurs stromales (GIST) PDGFRA D842V mutées sont très résistantes à tous les inhibiteurs de tyrosine kinase validés. L'Avapritinib est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase inhibant particulièrement KIT/PDGFRA et puissamment les mutants PDGFRA D842V.

L'étude de phase I NAVIGATOR a inclus des patients adultes atteints d'une GIST métastatique ou non résecable avec une mutation PDGFRA D842V (quels que soient les traitements antérieurs). Les premières données concernant cette étude ont été publiées en juillet 2020 (1). À l'ESMO® 2020, les données actualisées ont été présentées. L'Avapritinib a été évalué avec une dose croissante de 300-600 mg. La dose recommandée pour la phase II était de 300 mg/j et la dose maximale tolérée était de 400 mg/j.

38 patients ont été inclus avec un suivi médian de 26 mois et traités à la dose de 300 ou 400 mg.

- Le taux de réponse globale était de 95 % avec 5 réponses complètes (13 %), et 31 réponses partielles (82 %).

- La durée médiane de la réponse était de 22 mois (IC 95 % : 14-NA).

- Les survies sans progression et globale étaient respectivement de 24 mois (IC 95 % : 18-NA) et non atteintes à la date de point.

- Les taux de survies sans progression et globale à 36 mois étaient de 34 % et 71 %, respectivement.

- Chez les patients atteints d'une GIST avec une mutation D842V sur le gène PDGFRA qui ont reçu une dose inférieure à 300 mg (n = 17), un taux de réponse globale de la maladie de 82 % a été observé avec 2 réponses complètes (12 %) et 12 réponses partielles (71 %).

Les événements indésirables les plus fréquents se rapprochent des autres inhibiteurs de tyrosine kinase. À la dose de

300/400 mg, les principaux effets indésirables (tout grade) étaient des nausées (74 %), une anémie (68 %), une diarrhée (66 %), une fatigue (58 %), des troubles de la mémoire (47 %), un œdème péri-orbitaire (45 %), une diminution de l'appétit (39 %) et un larmolement (34 %). 21 % des patients ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables liés aux médicaments. Il n'y a eu aucun décès lié au traitement.

Dans les cas de GIST avec une mutation D842V sur le gène PDGFRA, l'Avapritinib présente une activité clinique avec des réponses durables et un profil de sécurité tolérable, sans signaux différents de ceux observés dans l'étude NAVIGATOR.

(1) M.C. Heinrich *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2020



ESSAIS CLINIQUES et COHORTES

**promus et/ou
coordonnés par la FFCD**



Liste des essais de la FFCD et du partenariat PRODIGE

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

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
Trans-organes			
COHORTE PoIE Cohorte prospective multicentrique nationale des tumeurs avec mutation PoIE Coordonnateur : Pr R.GUIMBAUD	FFCD	100 (NA) Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
COHORTE GCO-002 - CACOVID-19 Cohorte non interventionnelle ambispective nationale multicentrique de patients suivis pour cancer et infectés par le SARS-CoV-2 Coordonnateur : Pr A.LIEVRE	FFCD	1522 (1522) Avancement : 100% Rythme : 253 inc./mois	Inscrits : 167 Ouverts : 167 Actifs : 167
FFCD 1704 - NIPINEC Etude GCO étudiant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou de l'association nivolumab - ipilimumab chez les patients pré-traités présentant une tumeur neuroendocrine peu différencié de stade avancé pulmonaire réfractaire ou gastroenté Co-coordonnateur : Pr T.WALTER	IFCT	180 (156) Avancement : 87% Rythme : NC	NC
Anus			
COHORTE ANABASE Etude de description de la prise en charge et de survie des patients porteurs d'un cancer du canal anal Attention : inclusions ouvertes uniquement pour les patients T1 Coordonnateur : Pr V.VENDRELY Co-coordonnateur : Dr L.QUERO	FFCD	NA (1439) Avancement : NA Rythme : 24,95 inc./mois	Inscrits : 94 Ouverts : 94 Actifs : 86
Côlon adjuvant			
LEANOX Essai de Phase II 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. Coordonnateur : Pr E.ASSENAT Co-coordonnateurs : Dr P.SENESSE - Pr C.LEPAGE	MONTPELLIER ICM	Enregistrements : 308 (122) Randomisations : 108 (93) Avancement : 86% Rythme : 2,6 ran-do./mois	Inscrits : 24 Ouverts : 22 Actifs : 17

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
<p>PRODIGE 34 - ADAGE</p> <p>Etude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateurs : Dr E.CAROLA - Dr M.VAN DEN EYNDE - Dr E.FRANCOIS</p>	FFCD	<p>982 (750)</p> <p>Avancement : 76% Rythme : 10.8 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 167 Ouverts : 152 Actifs : 107</p>
<p>PRODIGE 50 - ASPIK / COHORTE - CLACCIC</p> <p>Etude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du côlon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K.</p> <p>Coordonnateur : Pr P.MICHEL Co-coordonnateurs : Dr V.BOIGE - Pr T.ANDRE</p>	ROUEN CHU	<p>Enregistrements : 1800 (398) Avancement : 22% Rythme : 14.2 enr./mois</p> <p>Randomisations : 264 (78) Avancement : 29% Rythme : 3,2 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 119 Ouverts : 95 Actifs : 70</p>
<p>PRODIGE 70 - CIRCULATE</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.TAIEB Co-coordonnateurs : Pr L.BENHAIM - Pr T.ANDRE</p>	DIJON CHU	<p>Enregistrements : 2746 (59) Avancement : 2,1% Rythme : 5.9 inc./mois</p> <p>Randomisations avec suivi dans le cadre de l'essai (Bras A et B) : 554 (15) Avancement : 2,7% Rythme : 1,5 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 121 Ouverts : 85 Actifs : 25</p>
Côlon néo adjuvant			
<p>PRODIGE 22 - ECKINOXE</p> <p>Phase II randomisée : CT néoadj par FOLFOX4 avec ou sans cetuximab vs chirurgie d'emblée dans le cancer colique résécable localement avancé non métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr M.KAROUI Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB</p>	PARIS AP-HP	<p>124 (124)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 2.6 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 124 Ouverts : 56 Actifs : 35</p>
Colorectal métastatique			
<p>COHORTE COLOMIN</p> <p>Cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON</p>	FFCD	<p>550 (501)</p> <p>Avancement : 91% Rythme : 11.3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 72 Ouverts : 72 Actifs : 35</p>

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
<p>COHORTE DEBIRI</p> <p>Etude de la pratique du debiri en France : indications, associations aux traitements systémiques, efficacité, tolérance - Enquête de pratique prospective</p> <p>Coordonnateur : Dr S.PERNOT Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB</p>	FFCD	<p>150 (62)</p> <p>Avancement : 41% Rythme : 1.0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 21 Ouverts : 21 Actifs : 10</p>
<p>FFCD 1605 - OPTIPRIME</p> <p>Etude de phase II évaluant le FOLFOX + PANITUMUMAB selon une stratégie de « stop-and-go » avec boucle de ré-introduction après progression sous FLUOROPYRIMIDINE en traitement d'entretien, en 1ère ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique sans mutation RAS</p> <p>Coordonnateur : Pr JB.BACHET Co-coordonnateurs : Dr J.Carrasco</p>	FFCD	<p>118 (60)</p> <p>Avancement : 50% Rythme : 2.0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 78 Ouverts : 76 Actifs : 25</p>
<p>FFCD 1703 - POCHI</p> <p>Etude preuve de concept : pembrolizumab associé à de la capecitabine, oxaliplatine et bevacizumab chez les patients atteints de cancer colorectal avec stabilité microsatellitaire (MSS) et fort infiltrat immun.</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Dr M.GILABERT - Pr J.TAIEB - Dr S.KIM</p>	FFCD	<p>393 (NA)</p> <p>Avancement : NA Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : 59 Ouverts : NA Actifs : NA</p>
<p>FFCD 1709 - SIRTICI-01</p> <p>Etude prospective, multicentrique, ouverte, de phase 2, évaluant l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie interne vectorisée associée au XELOX, bévacizumab et atézolizumab (inhibiteur du point de contrôle immunitaire) chez les patients atteints</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB</p>	FFCD	<p>52 (1)</p> <p>Avancement : 1% Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : 15 Ouverts : 4 Actifs : 1</p>
<p>FFCD 1708 - FIRE 4.5</p> <p>Étude randomisée évaluant FOLFOXIRI + cetuximab et FOLFOXIRI + bevacizumab en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB</p>	MUNICH CHU	<p>108 (107)</p> <p>Avancement : 99% Rythme : NC</p>	NC
<p>PRODIGE 25 - FOLFA</p> <p>Etude de phase II randomisée évaluant l'aflibercept associé au schéma LV5FU2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résecables</p> <p>Coordonnateur : Dr J.LEGOUX Co-coordonnateurs : Dr R.FAROUC - Dr V.BOIGE</p>	FFCD	<p>118 (117)</p> <p>Avancement : 99% Rythme : 1.7 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 61 Ouverts : 57 Actifs : 33</p>

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
<p>PRODIGE 49 - OSCAR</p> <p>Etude de phase III randomisée multicentrique Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intraARTérielle combiné au LV5FU2 et une thérapie ciblée en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB Co-coordonnateurs : Pr M.DUCREUX</p>	FFCD	<p>284 (160)</p> <p>Avancement : 56% Rythme : 3.4 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 55 Ouverts : 43 Actifs : 28</p>
<p>PRODIGE 54 - SAMCO</p> <p>Etude de phase II multicentrique randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de l'avelumab versus un traitement standard en 2ème ligne chez les patients avec cancer colorectal métastatique et instabilité microsatellitaire (MSI)</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB Co-coordonnateurs : Pr T.ANDRE - Dr C.DE LA FOUCHARDIERE - Pr D.TOUGERON</p>	FFCD	<p>132 (121)</p> <p>Avancement : 91% Rythme : 4.0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 119 Ouverts : 99 Actifs : 48</p>
<p>PRODIGE 71 – BEVAMAINT</p> <p>Essai de phase III comparant un traitement d'entretien par fluoropyrimidine + bevacizumab versus fluoropyrimidine après chimiothérapie d'induction pour un cancer colorectal métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateurs : Dr A.TURPIN - Dr D.MALKA</p>	DIJON CHU	<p>400 (20)</p> <p>Avancement : 5% Rythme : 2.2 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 71 Ouverts : 46 Actifs : 12</p>
Estomac			
<p>PRODIGE 51 - GASTFOX</p> <p>Essai de phase III randomisé évaluant le FOLFOX seul ou avec docétaxel (TFOX) en 1ère ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes oeso-gastriques localement avancés ou métastatiques</p> <p>Coordonnateur : Dr A.ZAANAN Co-coordonnateurs : Pr C.LOUVET - Dr E.SAMALIN</p>	FFCD	<p>506 (350)</p> <p>Avancement : 69% Rythme : 7.4 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 124 Ouverts : 117 Actifs : 85</p>
<p>PRODIGE 55 - SOCRATE</p> <p>SecOnde ligne de Chimiothérapie avec RAmucirumab +/- pacliTaxel chez le sujet âgE avec un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique</p> <p>Coordonnateur : Pr A.LIEVRE Co-coordonnateurs : Dr E.FRANCOIS - Pr C.LOUVET</p>	FFCD	<p>112 (56)</p> <p>Avancement : 50% Rythme : 2.3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 89 Ouverts : 78 Actifs : 37</p>

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
<p>PRODIGE 59 - DURIGAST</p> <p>Etude 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 C.LOUVET - Dr F.EL HAJBI</p>	FFCD	<p>105 (30)</p> <p>Avancement : 28,5%</p> <p>Rythme : 2 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 45 Ouverts : 44 Actifs : 12</p>
Intestin grêle			
<p>COHORTE BALLAD</p> <p>Etude de phase III visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateurs : Dr C.DE LA FOUCHARDIERE</p>	DIJON CHU	<p>100 (19)</p> <p>Avancement : 19%</p> <p>Rythme : 0.4 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 52 Ouverts : 38 Actifs : 8</p>
<p>PRODIGE 33 - BALLAD</p> <p>Étude de phase III visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateurs : Dr C.DE LA FOUCHARDIERE</p>	DIJON CHU	<p>100 (56)</p> <p>Avancement : 56%</p> <p>Rythme : 0.9 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 50 Ouverts : 45 Actifs : 27</p>
Oesophage			
<p>PRODIGE 32 - ESOSTRATE</p> <p>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-III</p> <p>Coordonnateur : Dr A.DROUILLARD Co-coordonnateurs : Pr E.DEUTSCH - Pr G.PIESEN</p>	DIJON CHU	<p>Enregistrements : 228 (169)</p> <p>Avancement : 74%</p> <p>Rythme : 3.0 inc./mois</p> <p>Randomisations : 114 (49)</p> <p>Avancement : 43%</p> <p>Rythme : 0,9 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 47 Ouverts : 43 Actifs : 35</p>
<p>PRODIGE 62 - OESIRI</p> <p>Etude de phase II multicentrique randomisée non-comparative du Nal-IRI/5FU versus paclitaxel comme traitement de deuxième ligne chez les patients atteints de carcinome de l'oesophage épidermoïde métastatique ou localement avancé</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Pr A.ADENIS - Pr J.DESRAME</p>	FFCD	<p>106 (49)</p> <p>Avancement : 46%</p> <p>Rythme : 2.4 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 65 Ouverts : 62 Actifs : 30</p>
Pancréas			
<p>COHORTE AMPULLOME</p> <p>Etude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénéré</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB</p>	FFCD	<p>404 (258)</p> <p>Avancement : 63%</p> <p>Rythme : 3.4 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 77 Ouverts : 77 Actifs : 44</p>

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
<p>PRODIGE 61 – FUNGEMAX</p> <p>Étude de Phase II randomisée pour les cancers du pancréas métastatiques comparant 5-FU/LV+Nal-IRI, versus gemcitabine+Nab-paclitaxel versus un schéma séquentiel alternant tous les 2 mois 5-FU/LV+Nal-IRI et gemcitabine+Nab-paclitaxel</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB Co-coordonnateurs : Pr JB.BACHET</p>	FFCD	<p>288 (99)</p> <p>Avancement : 34% Rythme : 4.1 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 32 Ouverts : 32 Actifs : 23</p>
Tumeurs endocrines			
<p>PRODIGE 69 - FOLFIRINEC</p> <p>Etude de phase II randomisée comparant la chimiothérapie par mFOLFIRINOX versus platine - étoposide en première ligne de traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques gastro-entero-pancreatique et de primitif inconnu</p> <p>Coordonnateur : Dr J.HADOUX Co-coordonnateurs : Dr R.DESGRIPPES</p>	DIJON CHU	<p>218 (1)</p> <p>Avancement : 0% Rythme : 1.0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 45 Ouverts : 2 Actifs : 1</p>
Voies biliaires			
<p>FFCD 1606 - GEMOXIA</p> <p>Traitement intra-arteriel hépatique par gemcitabine-oxaliplatine dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques non résécables, non métastatiques en 2ème ligne : essai multicentrique monobras de phase II</p> <p>Coordonnateur : Pr B.GUIU</p>	MONTPELLIER CHU	NC	NC



Agenda FFCD

Évènements et formations



Au moment du bouclage de La Lettre, voici les dates des prochains événements que nous sommes en mesure de vous communiquer. En fonction de l'actualité sanitaire, elles sont susceptibles d'évoluer, c'est pourquoi nous vous invitons à consulter régulièrement notre site internet www.ffcd.fr pour avoir les dernières mises à jour.



Journées Francophones de Cancérologie Digestive (JFCD) 21 au 23 janvier 2021

21 janvier : journée ABC UNICANCER
22 janvier : 32^e Journée Clinique de la FFCD
23 janvier : première ½ journée dédiée
aux infirmières et infirmiers,
partenariat AFIC-FFCD



Cours Intensifs Bruxelles 20 et 21 mai 2021



Journée de Printemps 40 ans de la FFCD Marseille 18 juin 2021



Cours intensifs de Cancérologie Digestive Saint-Malo Octobre 2021



Suivez-nous
sur TWITTER



https://twitter.com/ffcd_cancerdig

 **Tweeter**

 **Fédération Francophone de Cancérologie Digestive**
@ffcd_cancerdig

Here the French intergroup guidelines regarding the nutrition and physical activity (PA) management in digestive oncology for each stage of the disease.
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177113/
[@ffcd_cancerdig](#)

[Traduire le Tweet](#)

 Nutrition and physical activity: French intergroup clinical pract...
This document is a summary of the French intergroup guidelines regarding the nutrition and physical activity (PA) ...
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

11:15 AM · 13 déc. 2020 · Twitter Web App

Prochains événements internationaux 2021

ASCO[®]
ANNUAL MEETING

ASCO 2021

American Society of Clinical Oncology Annual Meeting
Chicago - 4 au 8 juin 2021

Venue: McCormick Place Convention Center, Chicago IL, United States



PARIS 2021 **ESMO** congress

ESMO 2021

PARIS FRANCE
17-21 SEPTEMBER 2021

