

# ESMO 2023

20-24 OCT.



# LA LETTRE



N° 41  
JANVIER  
2024

ASCO 2023  
2-6 JUIN

2023 ASCO<sup>®</sup>  
ANNUAL MEETING

#ASCO23

MADRID 2023 ESMO congress

MADRID SPAIN  
20-24 OCTOBER 2023





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



## Lettre FFCD post ASCO-ESMO 2023

**ASCO** AMERICAN SOCIETY OF  
CLINICAL ONCOLOGY



# ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT

*Continuer à entretenir la flamme !*



L'année 2024 sera-t-elle plus chaude que l'année 2023 ? Les troubles internationaux et la crise environnementale peuvent faire apparaître nos actions fragiles. Mais chacun, à notre niveau, nous nous engageons pour prolonger la vie et la prolonger dans de bonnes conditions. Ces objectifs ne seront jamais vains et resteront toujours les plus nobles de la nature humaine.

C'était le combat d'un père fondateur de la FFCD, le Pr Jean Faivre qui nous a quittés le 2 décembre 2023. Jean Faivre a insufflé cet esprit de lutte à plusieurs générations de médecins qui se sont consacrés à la cancérologie digestive. Quelle vision que de générer un réseau national et multidisciplinaire à une époque où les querelles de chapelles étaient si délétères ! Quelle force que d'arriver à convaincre l'État français d'organiser le dépistage du cancer colorectal, puis sans cesse de l'améliorer ! Jean Faivre a réussi ces deux prouesses. La FFCD reste, à son image, conviviale mais concentrée sur ses missions de recherche et d'enseignement. Le dépistage du cancer colorectal sauve de nombreuses vies grâce à lui. A nous de continuer à entretenir cette flamme, c'est le meilleur hommage que l'on puisse lui rendre. Je suis certain, que nous saurons, ensemble, continuer ses œuvres.

Les belles réalisations obtenues par la FFCD en cette année 2023 montrent que le travail accompli par Jean Faivre a porté de nombreux fruits. Les résultats de l'essai PRODIGE 51 – GASTFOX présentés à l'ESMO 2023 par le Pr Aziz Zaanan changent les pratiques dans le traitement des adénocarcinomes de l'estomac métastatiques. La triple association 5FU + oxaliplatine + docétaxel administrée en 1<sup>re</sup> ligne améliore la survie globale comparée au FOLFOX. Cet essai sur fonds propres de la FFCD montre que la recherche académique peut porter une innovation majeure. L'étape d'après sera, bien entendu, de définir l'articulation de cette intensification de la chimiothérapie et de l'immunothérapie. Un autre essai sur fonds propres sur le point de se terminer, l'essai PRODIGE 34 – ADAGE que je coordonne, changera peut être les pratiques de la chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer du côlon (CC) chez les patients âgés.

D'autres essais majeurs ont bien avancé leur recrutement et posent des questions importantes comme l'essai PRODIGE 49 – OSCAR qui évalue l'intérêt d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du CCR métastatique, l'essai PRODIGE 71 – BEVAMAINT qui pose la question du maintien du bévacizumab pendant le traitement d'entretien après chimiothérapie d'induction pour un CCRM et l'essai PRODIGE 70 – CIRCULATE qui évalue l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients opérés d'un CC de stade II en cas de présence d'ADN tumoral circulant.

D'autres essais ont très bien réussi leurs démarrages comme l'essai PRODIGE 81 – TRIPLET qui évalue l'intensification de l'immunothérapie dans les carcinomes hépatocellulaires ou l'essai PRODIGE 69 – FOLFIRINEC qui compare le FOLFIRINOX à l'ancien traitement de référence par vépéside + cisplatine dans le traitement des carcinomes endocrines peu différenciés.

De nouveaux essais vont s'initier en 2024 comme PRODIGE 88 – CIRCULATE PAC qui évalue l'intérêt d'une poursuite d'une chimiothérapie en cas de persistance d'ADN tumoral circulant après la fin de la chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer colique de stade III, l'essai PRODIGE 87 – FOXTROT 2 qui évalue l'intérêt de la chimiothérapie néo-adjuvante dans le traitement des cancers coliques chez des patients de plus de 75 ans, l'essai PRODIGE 86 – FOLFIRINOX SBA qui va évaluer l'intensification de la chimiothérapie dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle métastatiques et l'essai PRODIGE 85 – KANALRAD qui va évaluer l'intensification de la chimiothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus.

Trois phases II explorent de nouvelles approches thérapeutiques comme l'étude SIRTICI évaluant l'association de la radio-embolisation et de l'immunothérapie dans les cancers colorectaux métastatiques, l'essai POCHI évaluant l'immunothérapie en cas de cancers colorectaux métastatiques sans



instabilité microsatellite mais avec un fort infiltrat lymphocytaire et l'essai NEORAF qui évalue l'association encorafénib + cétuximab en cas de cancer colique localisé présentant une mutation *BRAF V600E*.

L'intergroupe PRODIGE se porte bien avec plus de 100 essais labellisés, néanmoins des rythmes d'inclusions trop lents sont à noter dans certains essais. Faire mieux....

Depuis 2022, à l'initiative de la FFCD, une collaboration entre groupes coopérateurs européens en cancérologie digestive est née. Le *European Network for Gastro-Intestinal Cancers* (ENGIC) a pour objectif de favoriser des essais communs posant des questions sur des sous-groupes minoritaires de patients ou des questions nécessitant un très grand nombre de patients.

La vie de la FFCD, c'est aussi des rendez-vous à ne pas manquer ; les JFCD le 26 et le 27 janvier 2024 à Paris, le cours intensif du 16 au 17 mai 2024 à Tours, la journée de printemps du 21 juin 2024 à Saint Etienne, le cours intensif de Lille du 10 au 11 octobre 2024 et le post ASCO-ESMO/enjeux 2025 le 7 novembre 2024 à Paris. Ces occasions de se rencontrer forment la vie et l'esprit de la FFCD.

A l'heure où nous bouclons cette Lettre, nous venons d'apprendre avec tristesse et émotion la mort de notre collègue et ami le professeur Mohammed Hebbar du CHU de Lille. Au delà de l'homme très impliqué dans la recherche clinique que nous avons menée ensemble (il fut le coordonnateur national d'IDASPHERE II et de PRODIGE 16) ce sont les qualités de l'homme que nous saluons aujourd'hui : humanité, gentillesse, responsabilité.

Je vous souhaite à toutes et à tous une excellente année 2024 pleine de satisfaction et de succès.

**Pr Thomas Aparicio**  
**Président de la FFCD**

La Lettre FFCD - © FFCD 2024

[www.ffcd.fr](http://www.ffcd.fr)

Directrice de la publication : Cécile GIRAULT

Rédacteurs en chef de ce numéro : Romain DESGRIPPES, Frédéric DI FIORE

Édition : AGENCE CONCEPT ÉDITIONS

Maquette : P. LELEUX PAO

Impression et routage : La Poste

ISSN : 2777-1997

Crédits photos : IStock - Pixabay - Studio Piffaut



# Hommage à Jean Faivre

Jean, tu nous as quittés, au terme de longues années de maladie au cours desquelles tu as été admirablement accompagné et entouré par ta famille.

Le 2 décembre, tu es parti mais pendant ces mois de galère et ta fin de vie très difficile, j'ai eu la chance de passer de longs moments avec toi à partager le présent et les souvenirs.

Pour ces instants privilégiés, d'amitié pure, je te dis merci.

Tu es pour moi un frère aîné, un guide, exigeant et entier.

Le 2 décembre, j'ai perdu un ami très cher, un compagnon dans la formidable aventure de la FFCD et de la cancérologie digestive.

Tu nous as quittés, mais tu es toujours là et si j'emploie ici le présent, c'est parce que pour moi comme pour beaucoup ton esprit est bien vivant ; tu es parmi nous.

Jusqu'au bout tu as été fidèle à toi-même, courageux, volontaire, intègre, soucieux des autres et ne te plaignant pas et... toujours prêt à déboucher une bonne bouteille de cette Bourgogne qui t'avait adopté.

Le 2 décembre, quelle date quand même ! Nous avons perdu un ami, un savant, un sage, un homme droit et honnête, et pour beaucoup un maître exemplaire et au combien attentif...en particulier aux plus jeunes.

Sur le plan professionnel tu es un géant : hépato-gastroentérologue et épidémiologiste, tu as cru en la cancérologie digestive avec ténacité et pugnacité.

J'ai la chance de t'accompagner depuis 1981 dans la formidable aventure de la FFCD. Tu as été son premier président du conseil scientifique puis le président au mandat le plus long de l'histoire de la FFCD puis son past-président.

Tu y as laissé ton empreinte ; nous avons tous gardé fidèlement l'esprit que tu avais insufflé. Nous avons avec tous les hommes et femmes de bonne volonté - avec l'équipe dijonnaise, avec les membres très actifs du conseil d'administration et du conseil scientifique, avec le réseau national et international de la FFCD - contribué à développer la cancérologie digestive en France et à l'étranger.

Avec toi, nous avons créé un partenariat fécond avec nos amis des centres anticancéreux et du Gercor où plus de cent études ont germé.

Aujourd'hui, les fruits de cet engagement collectif, beaucoup grâce à toi, sont nombreux, sous forme de centaines d'essais, de communications, de publications, mais aussi de cours intensifs, de journées scientifiques, de participations à de nombreuses réunions scientifiques où la FFCD a brillé.

Ce jour, je peux te dire qu'ils sont nombreux ceux qui sont venus te dire adieu ou au revoir. Il y a les artisans de la FFCD, il y a nos successeurs. Il y a tes amis.

Ils sont nombreux aussi ceux qui pensent à toi en France comme à l'étranger et ont témoigné leur tristesse et leur attachement, en Italie, en Angleterre, en Allemagne, en Pologne mais également en Tunisie, au Maroc, en Algérie, en Israël et dans bien d'autres pays...

Tu vois, tu ne seras pas oublié, et si tu nous manques, il nous suffit de nous souvenir de ton discret et beau sourire pour trouver la force de poursuivre ton œuvre. Tu restes avec nous par ta pensée. L'eau vive va continuer de couler.

**Philippe Rougier, le 9 décembre 2023**

# Sommaire

Éditorial du président . . . . .	1
Hommage à Jean Faivre . . . . .	3
Dossier spécial ASCO-ESMO coordonné par Romain DESGRIPPES et Frédéric DI FIORE . . . . .	6

## CANCER ŒSOGASTRIQUE

Cancer œso-gastrique localisé . . . . .	7
---	---

Place de l'immunothérapie dans la prise en charge de l'adénocarcinome œso-gastrique localisé . . . . .	7
---	---

Place du ciblage thérapeutique de HER2 dans les traitements complémentaires à la chirurgie des cancers œso-gastriques localisés HER2+ . . . . .	11
---	----

Place de la conservation d'organe après radio-chimiothérapie dans le cancer de l'œsophage . . . . .	12
---	----

Cancer gastrique et de la jonction œso-gastrique métastatique . . . . .	14
--	----

## CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

CHC : Prise en charge néoadjuvante et adjuvante . . . . .	19
--	----

CHC avancé . . . . .	21
----------------------	----

## CANCER DU PANCRÉAS

Cancer du pancréas opérable ou borderline . . . . .	24
--	----

Cancer du pancréas localement avancé et métastatique . . . . .	26
--	----

Cancer du pancréas localement avancé . . . . .	26
---	----

Cancer du pancréas métastatique	27
---------------------------------	----

## CANCERS DES VOIES BILIAIRES

Les anti-HER2 confirment leur place en 2ème ligne chez les patients ayant un cancer des voies biliaires avancé ou métastatique avec surexpression ou amplification d'HER2 . . . . .	30
--	----

Le Pembrolizumab vient challenger le Durvalumab en 1 <sup>re</sup> ligne de traitement des patients ayant un cancer des voies biliaires avancé .	32
---	----

## CANCER DU RECTUM

Confirmation de l'intérêt du traitement néoadjuvant total dans le cancer du rectum localement avancé . . . . .	34
---	----

Vers de nouvelles séquences périopératoires . . . . .	35
--	----

## CANCER COLIQUE LOCALISÉ

Cancer colique localisé et traitements néo-adjuvants ..... 39

Cancer colique localisé et biomarqueurs somatiques et circulants en situation adjuvante 42

Cancer colique localisé et traitement adjuvant..... 45

## CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

CCRm non résécable : stratégies en L1 autour des biomarqueurs RAS/ BRAF/MMR..... 47

CCRm avec métastases hépatiques opérées : étude PACHA 01- PRODIGE 43 testant la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) en adjuvant après chirurgie..... 50

CCRm : Nouveautés dans les lignes ultérieures..... 51

## CANCER DU CANAL ANAL 54

## NEOPLASIES NEUROENDOCRINES 55

Liste des essais de la FFCD : ..... 59

Agenda FFCD ..... 67

# DOSSIER SPÉCIAL

## ASCO - ESMO 2023

Coordonné par Romain DESGRIPPES et Frédéric DI FIORE

JF. Blanc



R. Guimbaud



J. Boileve



A. Jenvrin



E. Boisteanu



L. Lellouche



R. Coriat



A. Lièvre



M. Decraecker



L. Schwarz



R. Desgrippes



D. Sefrioui



F. Di Fiore



P. Tortajada



N. Fares



Y. Touchefeu



C. Gallois



T. Walter



L. Gérard



N. Willet





# CANCER ŒSOGASTRIQUE

## Cancer œso-gastrique localisé

Dr Nadim Fares – Pr Rosine Guimbaud – CHU Toulouse

### Place de l'immunothérapie dans la prise en charge de l'adénocarcinome œso-gastrique localisé

Depuis 2019, le standard thérapeutique de l'adénocarcinome (ADK) gastrique ou de la JOG résecable repose, en Occident, sur une chimiothérapie (CT) péri-opératoire par FLOT (1). En Asie, la CT post-opératoire reste le standard dans ce contexte. La place de l'immunothérapie, associée à la CT, étant maintenant démontrée en première ligne des formes métastatiques à score CPS élevé (CHECKMATE 649/ KEYNOTE 590),

la question reste posée de sa place dans le traitement des formes localisées.

En 2022, nous avons reçu un signal positif avec la phase II DANTE (FLOT péri-opératoire +/- atezolizumab) démontrant une majoration du taux de réponse histologique complète avec l'immunothérapie (23 % vs 14 %) (*Al Batran SE et al., ASCO® 2022, Abs.#4003*).

Au cours de l'ASCO et l'ESMO 2023 les résultats de plusieurs études

évaluant l'immunothérapie en post ou péri-opératoire ont été communiqués :

- ATTRACTION-5, évaluant l'immunothérapie associée à la CT adjuvante en Asie
- KEYNOTE 585 et MATTERHORN, et à moindre titre les essais NCT04250948 et DRAGON, évaluant l'immunothérapie associée à la CT péri-opératoire.

#### ATTRACTION-5

*Terashima M. et al., ASCO® 2023, Abs.#4000*

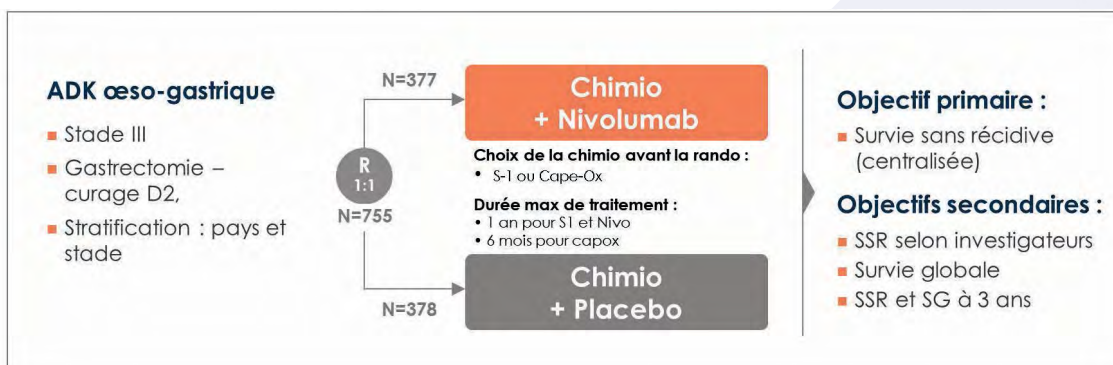
L'essai asiatique de phase III ATTRACTION-5 a évalué l'intérêt de l'ajout du nivolumab (vs placebo) à une CT adjuvante à base de S-1 (1 an) ou CAPOX (6 mois) après résection à visée curative d'un ADK gastrique ou de la JOG localisé, de stade 3. L'objectif principal était une amélioration de la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans d'environ 10 % (71 % vs 60 %).

Au total, 755 patients opérés à visée curative d'un cancer gastrique ont été inclus (randomisation 1:1), majoritairement des hommes (70 %), essentielle-

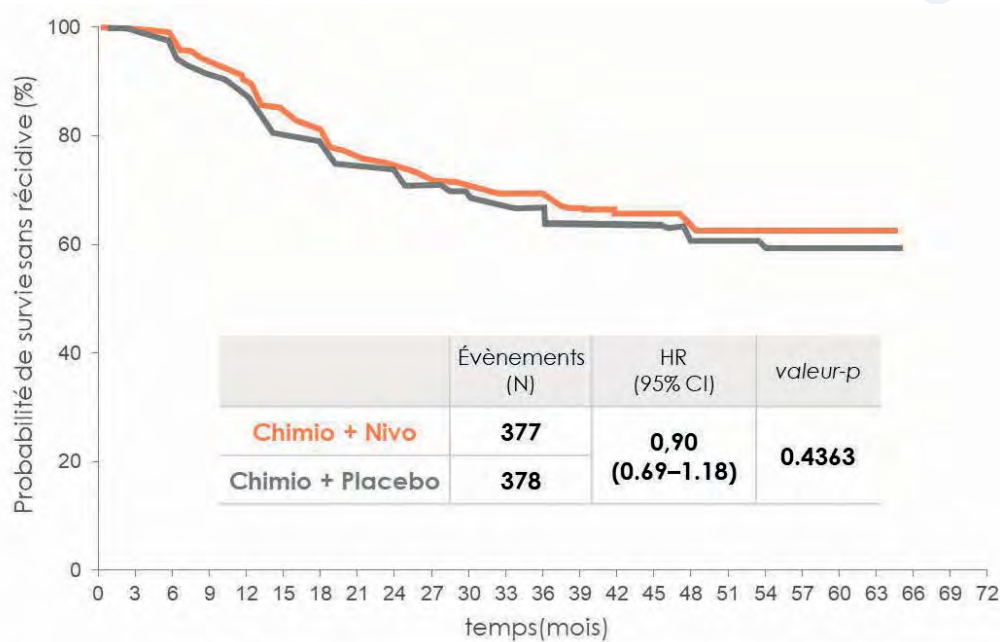
ment japonais ou coréen (89 %). L'objectif principal n'était pas atteint (HR = 0.90 ; 95.72 % CI, 0.69-1.18 ; p = 0.4363) avec un taux de SSR à 3 ans de 68.4 % dans le groupe CT + nivolumab vs 65.3 % dans le groupe CT + placebo. En analyse de sous-groupes, les patients avec tumeur TPS-PDL1 > 1 % semblaient bénéficier de l'immunothérapie (HR = 0.33 ; 0.14-0.75) mais cette population ne représentait que 14 % de la population globale. Le profil de tolérance du nivolumab était habituel.

L'étude est négative sans bénéfice en survie de l'association nivolumab + CT en situation adjuvante. Ces résultats sont difficilement extrapolables aux populations caucasiennes où la prise en charge par CT péri-opératoire de type FLOT est le standard. Ces données suggèrent cependant qu'une meilleure sélection des patients sur la base du score CPS/TPS semble être nécessaire au stade précoce à l'instar de ce qui a été montré en situation avancée.

## Attraction-5 – schéma de l'étude



## Attraction-5 – Résultats : survie sans récurrence / lecture centralisée (objectif principal)



## KEYNOTE-585

Kohei Shitara et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA74

L'étude de phase III KEYNOTE-585 a évalué en 1<sup>re</sup> ligne chez des patients avec ADK gastrique ou de la JOG, l'ajout du pembrolizumab (vs placebo) à une CT péri-opératoire « historique » cisplatine + 5FU (ou capécitabine) 3 cures, avant et après chirurgie (avec poursuite du pembrolizumab x 11 cures dans le bras expérimental). Cette « cohorte principale » a inclus 804 patients avec une tumeur stade  $\geq$  T3 et/ou N+. Après amendement, une « cohorte secondaire » a été ouverte avec le schéma FLOT, 4 cures avant et après chirurgie ; cette cohorte a inclus 203 patients. Au to-

tal 9 % des patients présentaient une tumeur MSI, 20 % avaient une tumeur de la JOG et 40 % étaient d'origine asiatique.

Les résultats de la 3<sup>ème</sup> analyse intermédiaire prédéfinie (IA3) ont été présentés à l'ESMO 2023, centrés sur l'analyse finale de la survie sans événement de la cohorte principale et l'analyse intermédiaire de la survie globale :

- Les taux de réponse histologique complète (pCR) étaient prometteurs car significativement améliorés dans le bras pembrolizumab : 13,0 % vs 2,4 % dans la

« cohorte principale » et 12,9 % vs 2,0 % pour l'ensemble des patients, incluant les patients traités par FLOT.

- Malgré un bénéfice numérique en termes de survie sans événement à 2 ans (58 % vs 51 %) et 3 ans (54 % vs 44 %), l'ajout du pembrolizumab n'a pas prolongé de manière statistiquement significative la survie sans événement (seuil de significativité  $p \leq 0.0178$ ) dans la cohorte principale (médiane 44,4 mois vs 25,3 mois ; HR = 0,81 ; IC95 % 0,67-0,99 ;  $p = 0,0198$ ). Les résultats pour l'ensemble des patients (cohorte principale + FLOT)

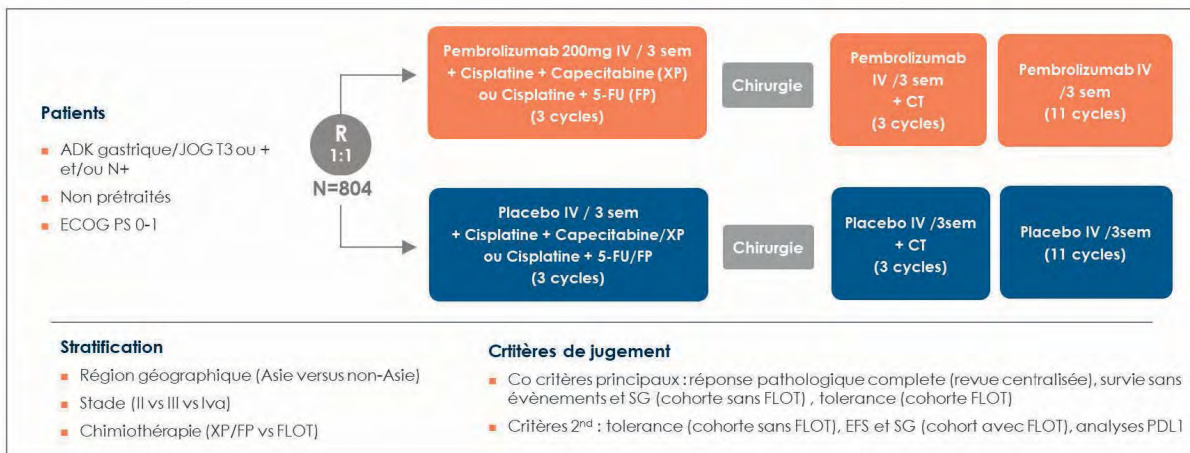
étaient du même ordre : 45,8 mois vs 25,7 mois ; HR = 0,81 ; IC95 % 0,68-0,97. Les analyses en sous-groupes ne montraient pas d'impact clair du taux de CPS  $\geq 1$  %, voire-même  $\geq 10$  %, en faveur du bras pembrolizumab.

• La survie globale médiane, autre critère principal, bien que non mature, était de 60,7 mois dans le bras pembrolizumab vs 58,0 mois dans le bras placebo (HR = 0,90 ; IC95 % 0,73-1,12).

• Les taux d'événements indésirables liés au traitement (EI de grade  $\geq 3$ ) étaient similaires entre les deux bras dans la cohorte principale (65 % vs 63 %, respectivement).

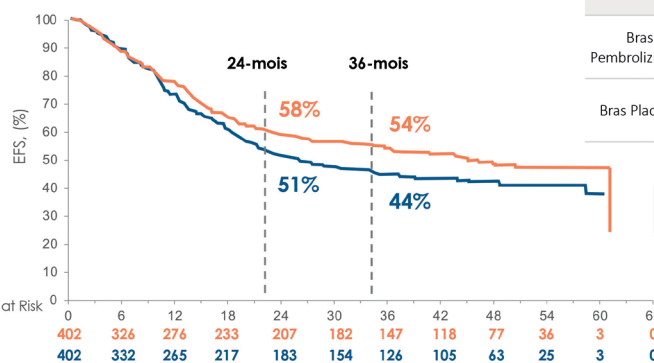
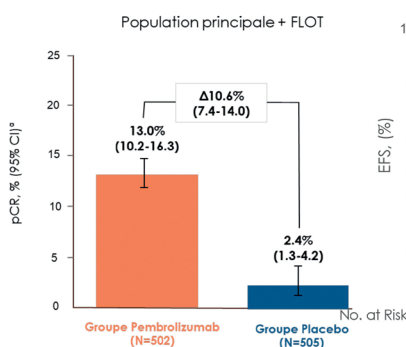
À ce stade, cette étude est donc statistiquement négative sur le co-critère principal de survie sans événement malgré des signaux forts d'efficacité en termes de pCR et de taux de survie sans événement. Les résultats définitifs de survie globale, autre co-critère, restent en attente mais semblent peu différents. L'analyse des résultats selon les scores PD-L1-CPS devra être approfondie afin de déterminer un éventuel groupe de patients qui pourrait bénéficier de l'immunothérapie. L'intérêt de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie en péri-opératoire reste donc à démontrer de préférence avec des essais utilisant le FLOT comme chimiothérapie de référence et évaluant ou sélectionnant les patients selon un score PDL1.

### CT +/- pembro en néoadjuvant des ADK gastriques/JOG opérables KEYNOTE-585 : design



### KEYNOTE-585 CT +/- pembro en peri-opératoire des ADK gastriques/JOG opérables

Co-critères principaux : taux de réponse histologique complète (pCR) et survie sans événement



	Events	Median (95% CI), mo
Bras Pembrolizumab	46%	44.4 (33.0-NR)
Bras Placebo	53%	25.3 (20.6-33.9)

Réponse histologique complète: étude positive

Survie sans récurrence: Étude négative au plan statistique (seuil significativité  $p \leq 0.0178$ )

## MATTERHORN

Elizabeth Smyth et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA73

L'étude de phase III MATTERHORN a évalué l'adjonction du durvalumab (anti PD-L1) vs placebo en association au FLOT péri-opératoire (4 cures en pré et post opératoire) chez des patients avec ADK de l'estomac ou de la JOG localisé. Le critère de jugement principal était la survie sans évènement. L'un des critères secondaires évalué était le taux de réponse histologique : ces derniers résultats ont été rapporté à l'ESMO cette année.

Ainsi, 474 patients présentant une tumeur non métastatique

> T2 N0-3 / T0-4 N1-3 ont été randomisés dans chaque bras. Il s'agissait majoritairement d'hommes (70 %) non asiatiques (81 %) avec près d'un tiers de cancers de la JOG.

En revue centralisée, un nombre plus élevé de réponse histologique complète était observé dans le bras expérimental (19 % vs 7 %,  $p < 0.001$ ), mais avec un taux relativement faible dans le bras standard FLOT. Le taux de réponse histologique majeure (réponse complète + majeure) était égale-

ment pratiquement doublé (27 % vs 14 %).

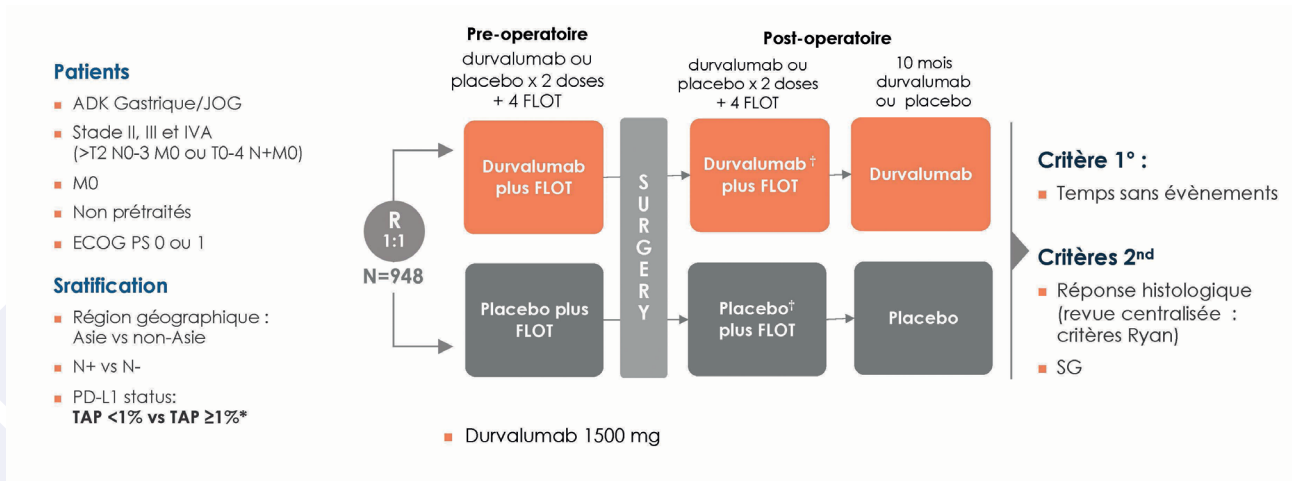
Le taux de résection chirurgicale, et le taux de chirurgie classé R0 étaient similaires (environ 85 %). Il n'a pas été constaté d'impact du durvalumab sur la séquence de traitement avec 63 % des patients ayant reçu 4 cycles de FLOT post-opératoires dans les 2 bras. La tolérance était également comparable dans les 2 bras.

Ces premiers résultats encourageants, avec une augmentation significative du taux de réponse complète, s'inscrivent dans la continuité de l'étude DANTE (FLOT +/- atezolizumab) présentée l'année dernière à l'ASCO 2022, dans une population majoritairement non asiatique avec une prise en charge similaire à nos pratiques à base de FLOT péri-opératoire. Les analyses de survie sans récurrence de ces deux études sont donc attendues avec intérêt afin de pouvoir conclure sur l'intérêt de l'immunothérapie dans une population non sélectionnée.

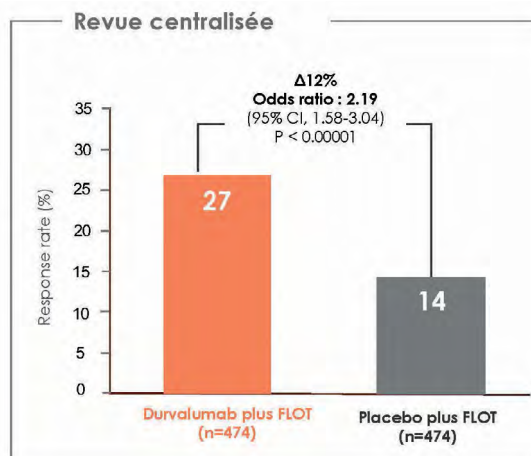
Au total à la lumière de ces données de phase III compilées aux données d'études de phase II, nous disposons maintenant de résultats concordants montrant une majoration du taux de pCR par l'adjonction d'une immunothérapie à une chimiothérapie péri-opératoire, avec cependant une seule étude avec une chimiothérapie par FLOT pour l'ensemble des patients... Reste à attendre les données d'efficacité en termes de survie...

### CT +/- pembro en néoadjuvant des ADK gastriques/JOG opérables

#### KEYNOTE-585 : design



## FLOT +/- durvalumab en périopératoire des ADK gastrique/JOG Phase III MATTERHORN : réponse histologique complète + majeure



Augmentation du taux de réponse histologique dans le bras durvalumab

## Place du ciblage thérapeutique de HER2 dans les traitements complémentaires à la chirurgie des cancers œso-gastriques localisés HER2+

Si le ciblage thérapeutique HER2 des adénocarcinomes œso-gastriques HER2+ avancés est incontournable dès la 1<sup>re</sup> ligne depuis plus de 10 ans, il n'a toujours pas été évalué pour les formes

localisées. D'ailleurs l'évaluation du statut HER2 n'est pas requise à ce stade et les études évaluant les stratégies de traitements complémentaires à la chirurgie (péri-opératoires ou post-opératoires) ne

tiennent pas compte de cette caractéristique. L'étude INNOVATION s'est intéressée à cette question et a fait l'objet d'une présentation à l'ASCO 2023.

### Étude EORTC 1203 INNOVATION

A. Wagner et al., ASCO® 2023, Abs.#4057

L'étude de phase III INNOVATION a évalué une simple ou une double inhibition HER2, en association à la CT péri-opératoire, selon 3 bras : CT seule, CT + trastuzumab, CT + trastuzumab + pertuzumab (randomisation 1:2:2). Le schéma de CT était initialement une association cisplatine-capecitabine x 3 en pré et post-op, puis après amendement un FLOT périopératoire

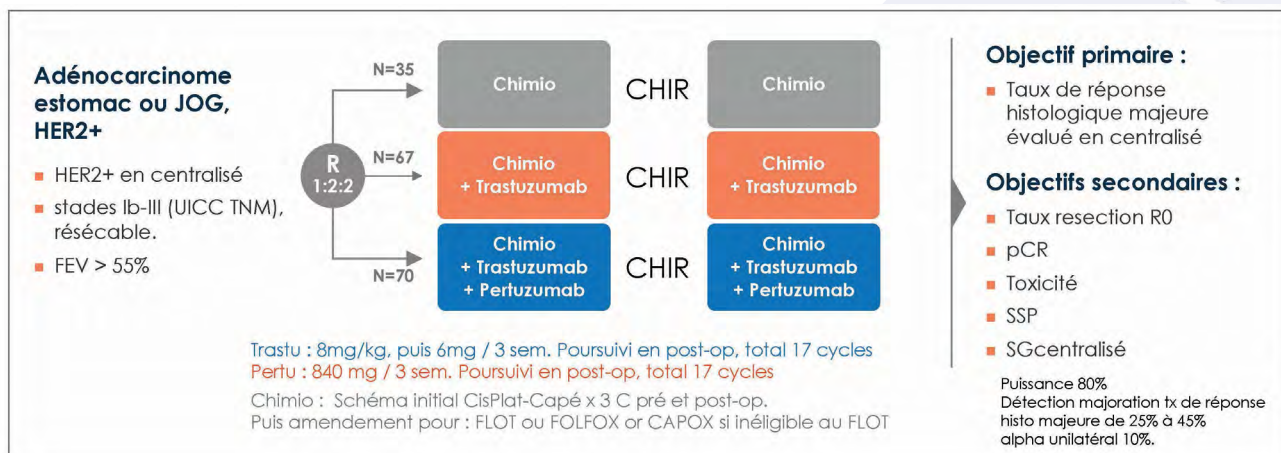
(ou FOLFOX ou CAPOX si inéligible au FLOT). L'objectif primaire de la 1<sup>re</sup> phase de cet essai était le taux de réponse histologique majeure.

Malheureusement l'essai a été arrêté par défaut de recrutement après inclusion de 172 patients sur 215 prévus. Ce sont les premiers résultats des 161 patients paires protocole qui ont été présentés.

Parmi 137 / 172 patients évaluables pour le critère principal, les taux de réponse histologique majeure semblaient intéressants pour les sous-groupes ayant reçu un schéma FLOT (ou FOLFOX/CAPOX), avec respectivement des chiffres de 33,3 %, 53,3 % et 37,9 % pour les bras CT seule, CT + trastuzumab, et CT + trastuzumab + pertuzumab.

Dans cette étude, l'impact du ciblage de HER2 reste incertain en raison de la variabilité possiblement liée aux faibles effectifs et absence de majoration du taux de réponse histologique par la double inhibition. Les résultats de suivi et de survie sont en attente, mais l'étude ayant prématurément fermé, la question de l'intérêt de cette approche restera en suspens.

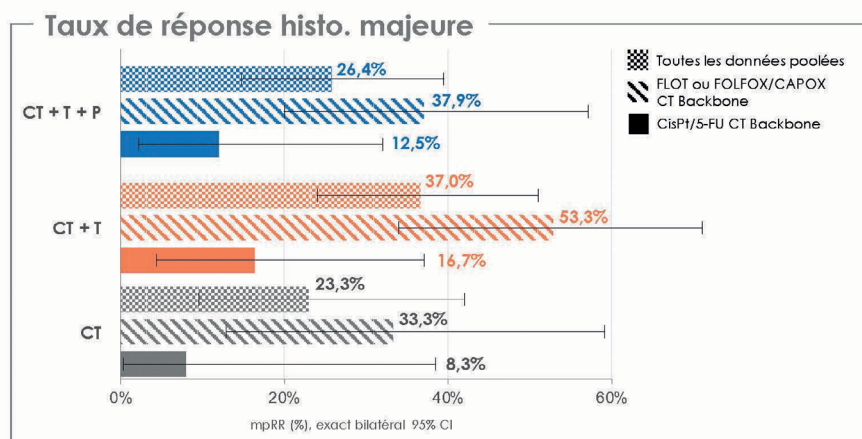
## EORTC 1203 INNOVATION Schéma de l'étude



## EORTC 1203 INNOVATION

### Réponse histologique majeure (objectif principal)

- Chirurgie faite chez 84.8% des pts bras chimio, 98.4% bras C + T, 92.2% bras C + T + P
- Taux de résection R0 : 83.9%, 90.3% et 85.9%.



## Place de la conservation d'organe après radio-chimiothérapie dans le cancer de l'œsophage

Un tiers des patients atteints d'un cancer de l'œsophage présente une réponse complète histologique (pCR) après radio-chimiothérapie

(RTCT) néoadjuvante suivie d'une œsophagectomie. Pour ces situations, la surveillance active pourrait être une alternative, ce

d'autant que des essais antérieurs n'avaient pas prouvé de bénéfice en survie globale de la chirurgie, dont on connaît la morbidité.

### SANO

Berend J. Van der Wilk et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA75

L'étude SANO est un essai randomisé hollandais en cluster de non-infériorité (type stepped-wedge cluster) qui a inclus 809 patients présentant un cancer de l'œsophage (¾ ADK et ¼ épi-

dermoïde) considéré comme opérable. Tous étaient traités par RTCT selon le standard CROSS (41,4 Gy + Carboplatine - Paclitaxel hebdo) et seuls les patients avec une réponse clinique complète (sans

maladie résiduelle radiologique ni endoscopique à 6 et 12 semaines après RTCT) ont été randomisés entre une surveillance active avec une chirurgie uniquement en cas de récurrence locorégionale détec-

table (« chirurgie de rattrapage ») vs une prise en charge standard par chirurgie d'emblée.

L'objectif principal était de montrer une non infériorité en survie globale à 2 ans (différence < 15 %). Les critères d'évaluation secondaires étaient les résultats opératoires, la survie sans maladie (DFS), le taux de récurrence à distance et la qualité de vie.

Sur les 809 patients, 274 (34 %) ont présenté une réponse clinique complète à 12 semaines post RTCT : 156 ont été assignés au bras surveillance active et 118 au bras chirurgie. Néanmoins, compte tenu d'une possibilité de cross-over et du rajout de 38 patients de l'étude « pre-SANO » dans le bras surveillance, l'analyse a finalement porté sur 198 patients pris

en charge par surveillance active et 111 patients ayant eu l'intervention chirurgicale d'emblée. Les principaux résultats sont les suivants :

La survie globale des patients en surveillance active n'était pas inférieure à celle des patients opérés d'emblée (HR = 1,14 95 % : 0,74-1,78, p = 0,55).

La médiane de survie sans maladie était de 35 mois (IC95 % 31-41) pour la surveillance active vs 49 mois (IC à 95 % 38-NA) pour la chirurgie standard (HR = 1,35 ; IC95 % 0,89-2,03, p = 0,15).

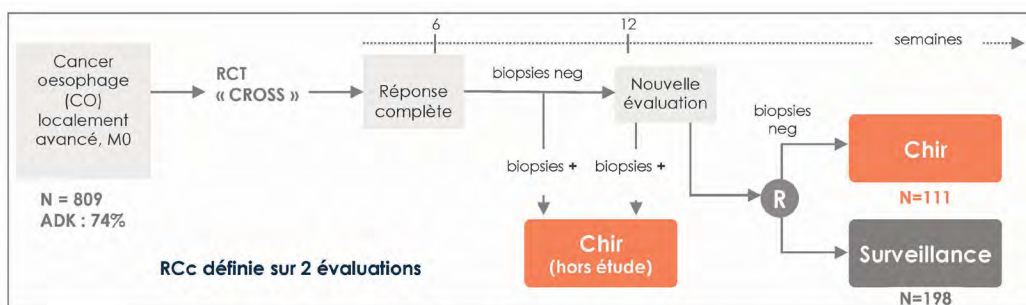
Durant la surveillance active, 69 patients (35 %) sont restés en réponse complète, 96 (48 %) ont eu une rechute locorégionale, 33 (17 %) ont développé des métastases à distance.

Parmi tous les patients opérés (d'emblée ou en rattrapage), le taux R1 était de 2 % dans les deux groupes et la mortalité post-opératoire à 90 jours, était similaire dans les 2 bras : 4 % (surveillance active) et 5 % (chirurgie d'emblée). L'œsophagectomie de rattrapage semblait donc ne pas apporter de sur-morbidité par rapport à la chirurgie d'emblée (mais la morbidité de celle-ci était potentiellement plus importante que de façon standard puisque tardive, la réponse complète étant évaluée à 12 semaines).

L'évaluation de la qualité de vie était en faveur de la surveillance active, significativement meilleure à 6 mois (p = 0,002) et 9 mois (p = 0,007).

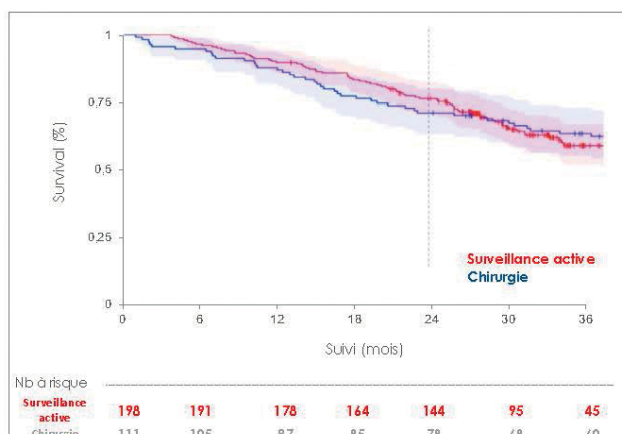
Cette étude de non-infériorité est positive sur son critère de jugement principal (survie globale à 2 ans). Cependant, le plan d'analyse est complexe et discutable et les résultats devront être approfondis avec un suivi prolongé, une analyse selon le type histologique, etc. À ce stade, cette étude ne permet pas de positionner la surveillance active comme un standard mais elle renforce son positionnement optionnel déjà évoqué dans notre TNCD. On regrettera bien sûr, que l'étude française ESOSTRATE-PRODIGE 32, qui évaluait cette stratégie ait dû fermer faute d'inclusions.

### Phase III SANO : design



- Objectif principal : non-infériorité en SG (< 15% à 2 ans)

### Phase III SANO : survie globale



#### Suivi médian 38 mois

- HR: 1.14 (95% CI: 0.74-1.78) p=0.55
- Non infériorité à 2 ans
- critère atteint: <15% différence (p<0.01)

**Non-infériorité sur la SG dans cette étude**

# Cancer gastrique et de la jonction œso-gastrique métastatique

Dr Lisa Lellouche – Pr Romain Coriat – CHU Cochin, AP-HP

## Le zolbetuximab pour les adénocarcinomes gastriques et de la JOG avancés HER2- surexprimant la Claudine 18.2, résultats actualisés de l'étude SPOTLIGHT

Jaffer A. Ajani et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA82

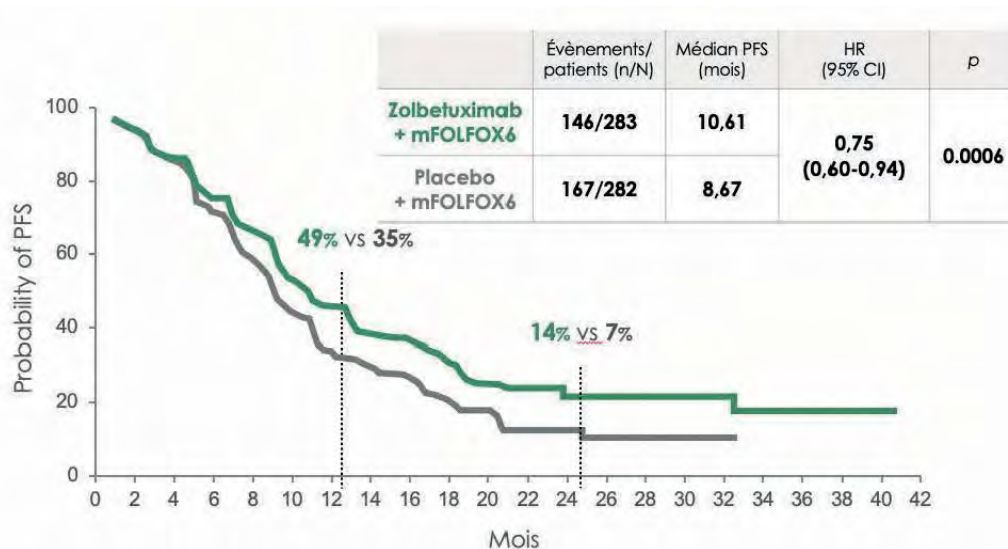
La prise en charge des adénocarcinomes (ADK) gastriques et de la jonction œsogastrique (JOG) métastatiques ne surexprimant pas, HER2 repose sur une chimiothérapie (CT) à base de 5FU et de sel de platine +/- Immunothérapie en fonction du score CPS-PDL1. La Claudine 18.2 (CLDN18.2) est une protéine de jonction de l'épithélium gastrique normalement présente mais surexprimée en cas de CG/JOG. Le Zolbetuximab (ZBXmab) est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement la CLDN18.2. Les données actualisées (survie et tolérance) de l'étude de phase III SPOTLIGHT (Shitara K et al., Lancet 2023) ont

été présentées à l'ESMO 2023. Les patients inclus présentaient un ADK gastrique ou de la JOG avancé HER2- et une surexpression de CLDN18.2, définie par un marquage  $\geq 7\%$  des cellules tumorales en immunohistochimie. Les patients étaient randomisés en première ligne entre FOLFOX + ZBXmab vs FOLFOX + Placébo. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP). Au total, 283 patients ont été inclus dans le bras FOLFOX + ZBXmab et 282 dans le bras FOLFOX + placebo. La SSP médiane était de 11 mois dans le bras ZBXmab et de 8,9 mois dans le bras placebo (HR = 0,73 ; IC95 % 0,59-0,91). La survie globale

médiane était de 18,2 mois dans le bras ZBXmab et de 15,6 mois dans le bras placebo (HR = 0,78 ; IC95 % 0,64-0,95). Le ZBXmab entraînait significativement plus de nausées (82,4 % vs 61,5 %) et de vomissements (67,4 % vs 36,3 %).

Le Zolbetuximab en association avec le FOLFOX pourrait devenir un nouveau standard thérapeutique dans le traitement des ADK gastrique et de la JOG avancés HER2- et surexprimant la Claudine 18.2. Il reste à déterminer la place de cette nouvelle molécule en cas de présence concomitante d'un score CPS PDL1 élevé.

### Étude SPOTLIGHT : survie sans progression



Jaffer A. Ajani et al., ESMO® 2023, Abs.# LBA82  
Shitara K et al, Lancet 2023



## La trichimiothérapie dans les adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique HER2- en 1<sup>re</sup> ligne : l'arrivée du TFOX

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

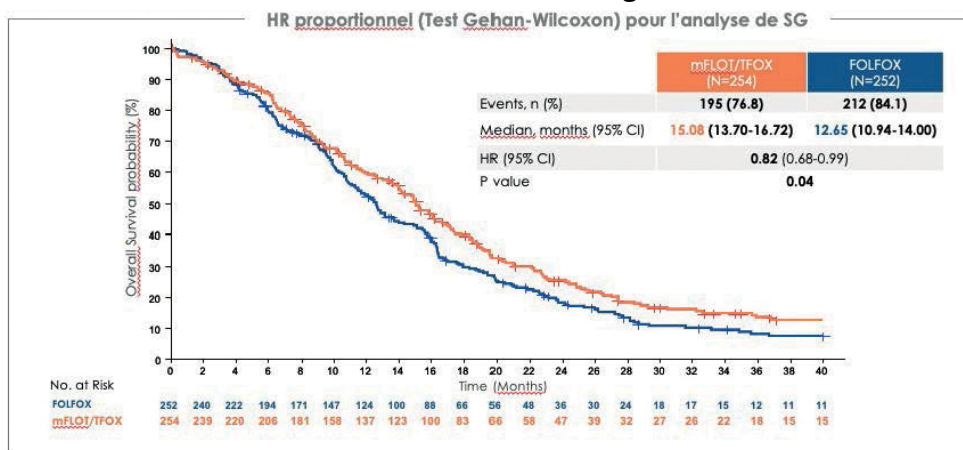
La trichimiothérapie associant taxane, 5-FU et oxaliplatine a fait la preuve de son efficacité en situation péri-opératoire (FLOT) dans les ADK gastrique et de la JOG. Aucune étude n'avait jusqu'à maintenant démontré l'intérêt de ce schéma en situation métastatique. L'étude GASTFOX est une étude de phase III comparant le TFOX (docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>; 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> sur 48 h J1 = J15) vs FOLFOX, en 1<sup>re</sup> ligne, chez des patients PS 0/1 avec ADK gastrique ou de la JOG avancés non résecables

HER2-. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP). Au total, 253 patients ont été inclus dans le bras FOLFOX et 254 dans le bras TFOX. Les médianes de SSP et de survie globale (SG) étaient significativement améliorées dans le bras TFOX (SSP : 7,59 mois vs 5,98 mois, p = 0,004 ; SG : 15,08 mois vs 12,65 mois, p = 0,048). Les toxicités de grade ≥ 3 étaient plus élevées dans le groupe TFOX, avec plus de neuropathie (31,7 % vs 19,7 %), de diarrhée (14,5 % vs 6,4 %) et de neutropénie (26,1 % vs 18,1 %). Les

patients sous TFOX ont présenté un temps jusqu'à dégradation de la qualité de vie significativement plus long (17 mois vs 13,7 mois, p = 0,015).

L'étude GASTFOX est positive et impose le TFOX comme nouveau standard dans la prise en charge des patients en bon état général avec ADK gastrique ou de la JOG avancé non résecable HER2- et CPS-PDL1 < 5. L'association du TFOX et de l'immunothérapie en cas de CPS-PDL1 ≥ 5 reste à définir.

### Étude GASTFOX : survie globale



Aziz Zaanan et al., WCGI® 2023, Abs.#LBA77

## Association Pembrolizumab - Trastuzumab - Chimiothérapie en première ligne des adénocarcinomes œso-gastriques avancés HER2+

Yelena Y. Janjigian et al., ESMO® 2023, Abs.#15110

Une chimiothérapie (CT) à base de 5 FU et sels de platine + Trastuzumab (Trastu) est le traitement de référence en 1<sup>re</sup> ligne des ADK œso-gastriques HER2+. L'étude de phase III KEYNOTE 811, présentée à l'ESMO 2023, a randomisé 1:1 CT 5FU-platine + Trastu + Pembrolizumab (Pembro) vs CT 5FU-platine + Trastu + placebo en

1<sup>re</sup> ligne, chez des patients avec ADK œso-gastriques non résecables HER2+. Les patients étaient inclus indépendamment du score CPS PDL1. Les deux critères de jugement principaux étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Au total, 350 ont été inclus dans le bras Pembro et 348 dans le bras placebo et

15 % de l'ensemble des patients avait un score CPS < 1. La SSP était significativement allongée dans le groupe Pembro (10 mois vs 8,1 mois ; HR = 0,72, p = 0,0002), de manière plus marquée chez les patients avec un score CPS ≥ 1 (10,8 mois vs 7,2 mois ; HR = 0,70 ; IC95 % 0,58-0,85). Il n'y avait pas de différence significative en SG sur

l'ensemble de la population. En revanche, chez les patients avec un score CPS PDL1  $\geq 1$ , il existait une amélioration significative de la SG dans le bras Pembro (20 mois vs

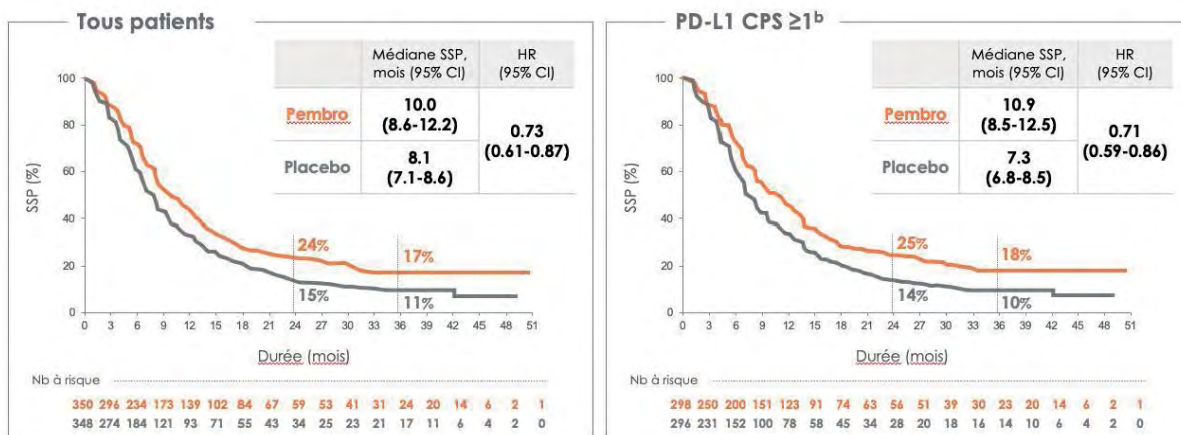
15,7 mois ; HR = 0,81 ; IC95 % 0,67-0,98). Le taux de réponse était également amélioré dans le groupe Pembro chez les patients avec un score CPS  $\geq 1$  (72,6 % vs 59,8 %). La

toxicité de l'association CT + Pembro + Trastu était acceptable (58 % d'effets indésirables de grade 3 ou plus vs 51 % dans le groupe placebo).

L'étude est positive en SSP mais ne l'est pas en SG sur l'ensemble de la population. L'analyse non planifiée des patients avec un score CPS PDL1  $\geq 1$  montre cependant un bénéfice significatif de l'association CT + Trastu + Pembro en SSP et SG.

En attendant des résultats plus matures et une décision éventuelle de remboursement en France, cette association devient une option thérapeutique en première ligne chez les patients ayant un ADK oeso-gastrique avancé HER2+ avec un score CPS élevé.

### Étude KEYNOTE 811 : survie sans progression



Yelena Y. Janjigian et al., ESMO® 2023, Abs.#15110

## Le Bemarituzumab en association au FOLFOX en 1<sup>re</sup> ligne dans les adénocarcinomes gastriques et de la jonction oeso-gastrique non résécables HER2-, FGFR+

Zev A. Wainberg et al., WCGI® 2023, Abs.#S0-11

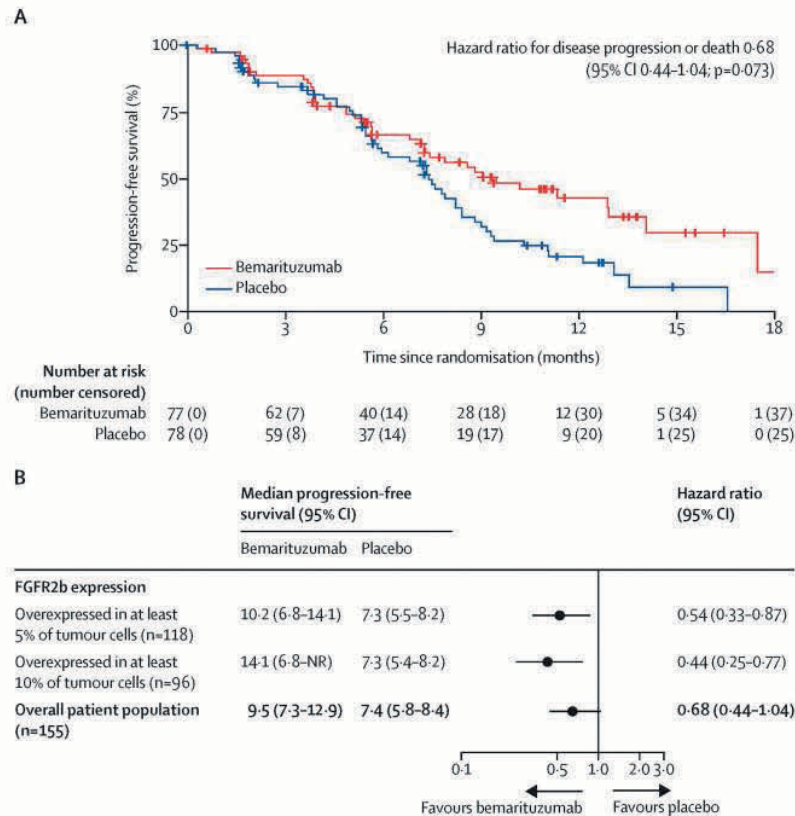
Les résultats finaux de l'étude de phase II FIGHT (Wainberg ZA et al, Lancet Oncol, 2022) ont été présentés au WCGI 2023. Elle évaluait l'association du Bemarituzumab, un anticorps monoclonal anti-FGFR2b, au FOLFOX en 1<sup>re</sup> ligne chez les patients avec un ADK gastrique ou de la JOG HER2- mais surexprimant le récepteur de FGFR2b en immunohistochimie (IHC) ou ayant une amplification du gène FGFR2 sur ADN tumoral circulant. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP). Parmi les 910 patients testés, 274 (30 %) avaient une surexpression du ré-

cepteur FGFR2b en IHC (n = 262) et/ou une amplification du gène FGFR2 (n = 38). Au total, 155 patients ont finalement été inclus et randomisés entre FOLFOX + Bemarituzumab et FOLFOX + placebo. La SSP était de manière non significative plus élevée dans le groupe Bemarituzumab (9,5 mois vs 7,4 mois ; HR = 0,68 ; p = 0,073). Dans le sous-groupe de patients ayant une surexpression de FGFR2b en IHC sur au moins 10 % des cellules tumorales, la SSP était significativement allongée dans le groupe Bemarituzumab (14 mois vs 7,3 mois ; HR = 0,43 ; IC95 % :

0,26-0,73). A noter que la toxicité cornéenne rapportée dans des études pré-cliniques et dans la phase I, a été retrouvée chez 67 % des patients du groupe Bemarituzumab dont 24 % présentaient une toxicité de grade 3.

Le bemarituzumab en association au FOLFOX pourrait devenir une nouvelle option de 1<sup>re</sup> ligne chez les patients avec ADK gastrique ou de la JOG HER2- et ayant une surexpression du FGFR2b. Une étude de phase III est en cours afin de confirmer ces données.

## Étude FIGHT : survie sans progression



Zev A. Wainberg et al., WCGI® 2023, Abs.#S0-11

Wainberg ZA et al, Lancet Oncol, 2022

## Efficacité du Pembrolizumab selon le score CPS en association à la chimiothérapie en première ligne des adénocarcinomes gastriques ou de la jonction œso-gastrique

S.Y. Rha et al., ASCO® 2023, Abs.#4014 et WCGI® 2023, Abs.#O-3

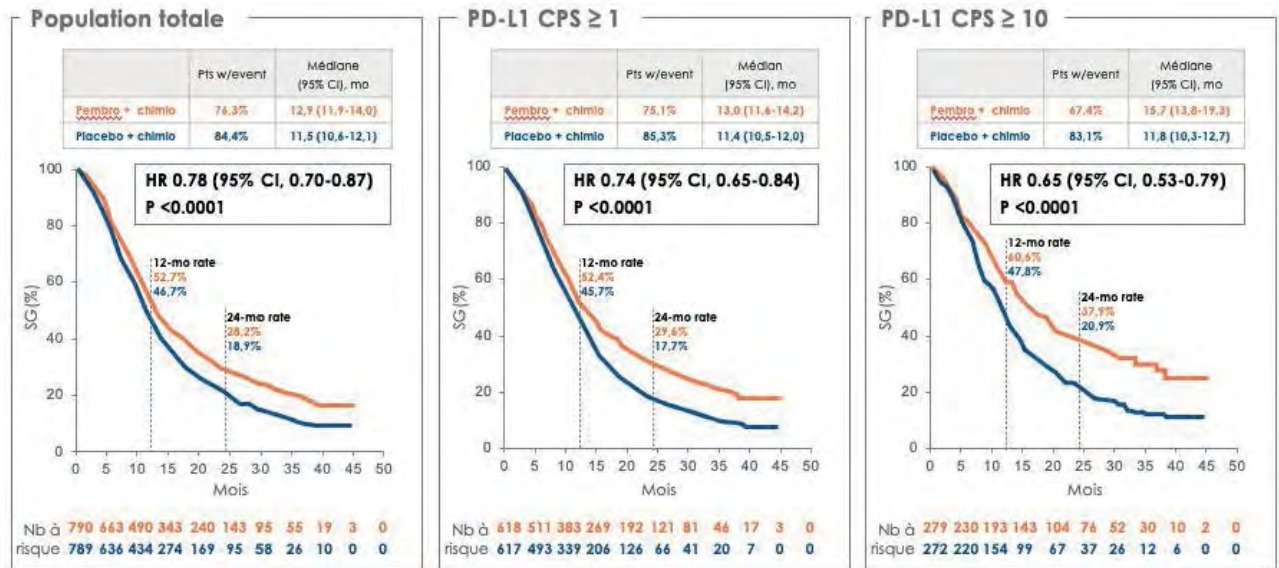
Le Nivolumab, un anti PD-1, en association avec une chimiothérapie (CT) à base de sels de platine est un standard thérapeutique de première ligne chez les patients avec ADK gastrique ou de la JOG HER2-ayant un score CPS  $\geq 5$ . L'étude KEYNOTE 859 (Rha SY et al., Lancet Oncol 2023) a démontré l'efficacité de l'ajout d'un autre anti PD-1, le Pembrolizumab, à la CT pour ces tumeurs. Il s'agissait d'un essai de phase III ayant randomisé 1579 patients, indépendamment du score CPS, entre CT (CAPOX ou 5FU/Cisplatine) + Pembrolizumab et CT + Placebo. Si l'étude est pos-

sitive sur son critère de jugement principal, pour la survie globale le bénéfice est modeste, avec un gain de survie de 1,4 mois (12,9 mois vs 11,5 mois ; HR = 0,78 ;  $p < 0,0001$ ). Les auteurs ont présenté à l'ASCO 2023 les résultats des analyses en sous-groupes selon les scores CPS. Environ 78 % des patients avaient un score CPS  $\geq 1$  et 34 % un score  $\geq 10$ . La SG était significativement allongée pour ces deux sous-groupes, avec un bénéfice plus important pour les patients ayant un score CPS  $\geq 10$  (CPS  $\geq 1$  : 13 mois vs 11,4 mois ; HR = 0,74 ;  $p < 0,0001$  ; CPS  $\geq 10$  15,7 mois vs

11,8 mois ; HR = 0,65 ;  $p < 0,0001$ ). La survie globale n'était pas significativement différente entre les 2 groupes chez les patients avec un score CPS  $< 1$  (HR = 0,92 ; IC95 % 0,72-1,67).

Ces résultats renforcent l'intérêt à l'ajout d'un anti PD-1 à la chimiothérapie lorsque le CPS/TPS PDL1 est élevé dans les ADK gastriques et de la JOG métastatiques. A noter, qu'à ce jour, le Pembrolizumab n'est pas remboursé dans cette indication en France.

## Étude KEYNOTE 859 : survie globale



S.Y. Rha et al., ASCO® 2023

Rha SY et al., Lancet Oncol 2023



# CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

Pr Jean Frédéric Blanc – Dr Marie Decraecker – CHU Bordeaux

## CHC : prise en charge néoadjuvante et adjuvante

### La chimiothérapie intra-artérielle néoadjuvante dans le CHC à haut risque de récurrence : un nouveau standard en Asie ?

W. Wei et al., ASCO® 2023, Abs.#4023

Les résultats de la chirurgie des CHC stades BCLC A/B restent décevants avec des taux de récurrence de plus de 80 % à 5 ans. Cependant, aucune stratégie néoadjuvante n'a encore fait la preuve de son efficacité. Un essai chinois de phase III a étudié l'intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) néoadjuvante par FOLFOX6 modifié (2 à 4 cures), chez des patients ECOG PS 0-1 stade BCLC A/B, M0, au-delà des critères de Milan. 195 patients ont été randomisés dans le bras CIAH et 197 patients dans le bras chirurgie d'emblée. À 36 mois, la survie globale - critère de jugement principal - était

significativement supérieure dans le bras CIAH comparativement au bras chirurgie d'emblée (77,1 % vs 70,6 %, HR = 0,63 (0,38-0,96) ; p = 0,034). De même, la survie sans récurrence était significativement plus longue dans le bras CIAH comparativement au bras chirurgie d'emblée (médiane avant récurrence de 17,4 mois vs 9,8 mois, HR = 0,51 (0,38-0,67) ; p < 0,001). Parmi 40 patients ayant bénéficié de CIAH puis chirurgie, 61,5 % avaient une réponse objective, 97,4 % présentaient un contrôle tumoral et le taux d'invasion macrovasculaire était inférieur (44,7 % avec la CIAH vs 15,3 %). Il

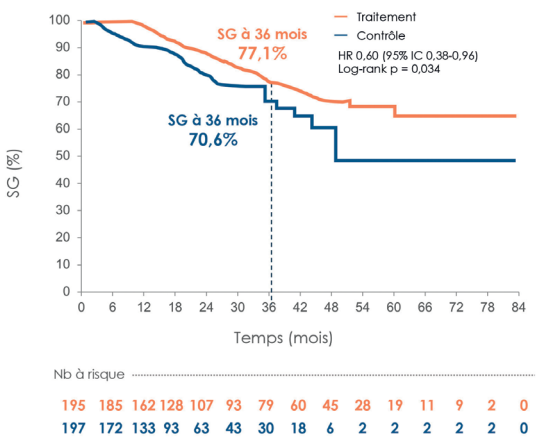
n'y avait pas d'augmentation des complications post-opératoires, notamment de sclérose biliaire (p = 0,265). Ces résultats sont donc encourageants mais des études en population occidentale devront être menées afin de confirmer le bénéfice de la CIAH en traitement néoadjuvant avant résection de CHC.

Même s'il est difficile d'extrapoler les résultats de cette étude à une population occidentale, cela renforce l'intérêt d'évaluer les traitements néo-adjuvants intra-artériels et/ou systémiques dans la prise en charge du CHC.

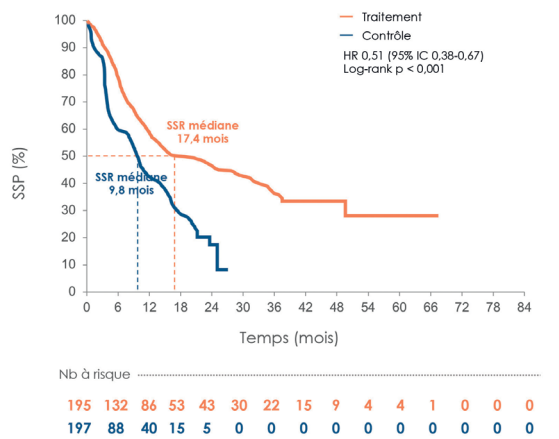
### CIAH néoadjuvante dans les CHC opérables

#### Survie

##### Survie globale



##### Survie sans récurrence



W. Wei et al., ASCO® 2023, Abs.#4023

## L'immunothérapie adjuvante après résection du CHC : étude positive mais...

Kudo et al., ASCO® 2023, Abs.#4002

Il n'existe actuellement aucun traitement adjuvant qui ait fait la preuve de son efficacité après traitement curatif de CHC (par résection ou ablation percutanée). Devant la fréquence des récurrences (> 70 % à 5 ans), la phase III IMbrave050 a étudié l'impact d'une combinaison par atezolizumab et bevacizumab pendant une durée de 1 an chez des patients à haut risque de récurrence après ablation chirurgicale ou percutanée d'un premier CHC. Cet essai de phase III international a randomisé (1:1) 668 patients avec des CHC de mauvais pronostic (> 5 cm, trifocal ou plus, présence d'une invasion microvasculaire ou invasion

macrovasculaire mineure Vp1 Vp2, peu différenciées (grade 3/4)). Ils étaient majoritairement asiatiques et atteints d'hépatite virale. 85 % étaient classés stade BCLC A, 50 % avaient une tumeur de plus de 5 cm.

Avec un suivi médian de 17,4 mois, la survie sans récurrence à 12 mois (SSR, critère de jugement principal) selon un comité centralisé indépendant était statistiquement meilleure dans le groupe traitement adjuvant (78 % vs 65 % ; HR = 0,72 (0,56-0,93) ; p = 0,012). Les effets indésirables observés étaient attendus (protéinurie et hypertension artérielle majoritairement) et ont conduit à l'arrêt définitif d'un des traitements dans 19 % des cas. Les scores de qualité de vie étaient similaires entre les deux groupes, sans dégradation significative au cours du temps.

rement) et ont conduit à l'arrêt définitif d'un des traitements dans 19 % des cas. Les scores de qualité de vie étaient similaires entre les deux groupes, sans dégradation significative au cours du temps.

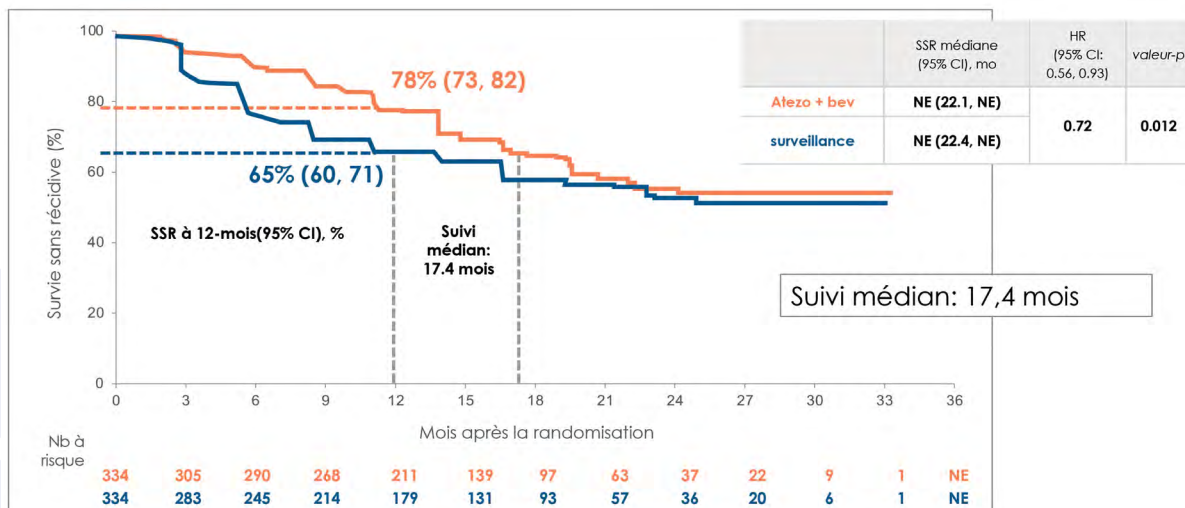
Au total, la combinaison atezolizumab + bevacizumab en adjuvant permet de réduire de 33 % le risque de récurrence à un an tout en maintenant la qualité de vie des patients durant le traitement. Toutefois, le suivi est encore insuffisant pour conclure à un net bénéfice ; puisqu'à 2 ans les courbes semblent se rejoindre, et des résultats matures et de survie globale sont attendus avec impatience !

L'étude IMbrave050 est positive et montre un bénéfice significatif en survie sans récurrence de l'association atezolizumab + bevacizumab en situation adjuvante du CHC opéré.

Néanmoins, les résultats publiés avec un recul court ne permettent pas de montrer un bénéfice en survie globale et le bénéfice en survie sans récurrence semble s'effacer à 18 mois.

Comme indiqué dans la dernière version du TNCD, il est trop tôt pour recommander l'utilisation d'atezolizumab et bevacizumab en situation adjuvante (pas d'AMM en cours). Les données actualisées attendues pour 2024 devraient permettre d'y voir plus clair.

### IMbrave050 : Atezolizumab + Bevacizumab adjuvant du CHC Résultats – Survie sans récurrence (revue indépendante) Chow et al. AACR 2023 oral CT003



M. Kudo et al., ASCO® 2023, Abs.#4002

**STRIDE fait un strike !**

B.Sangro et al., ASCO® 2023, Poster SO-15

Après la publication de l'essai de phase III positif HIMALAYA, les données actualisées de survie globale (SG) et de tolérance de la combinaison durvalumab + tremelimumab (STRIDE) vs sorafénib après 4 ans de suivi, ont été communiquées à l'ASCO 2023.

Au total, 1171 patients ont été randomisés en 3 bras : STRIDE (n = 393), durvalumab (n = 389) ou sorafénib (n = 389). Le bénéfice de STRIDE est confirmé avec une SG médiane de 16,4 mois vs 13,8 mois (HR = 0,78 (0,67-0,92) ; p = 0,0037).

À 4 ans, 25,2 % des patients traités dans le bras STRIDE étaient encore en vie vs 15,1 % dans le groupe sorafénib. Les taux de survie étaient de 45 % à 3 ans et de 36 % à 4 ans pour les patients en réponse ou contrôlés par la combinaison. La supériorité du bras STRIDE était retrouvée dans l'ensemble des sous-groupes et notamment en cas d'hépatite virale. Indépendamment de la réponse, il existait un avantage à long terme pour les patients traités dans le bras STRIDE. Le durvalumab a également

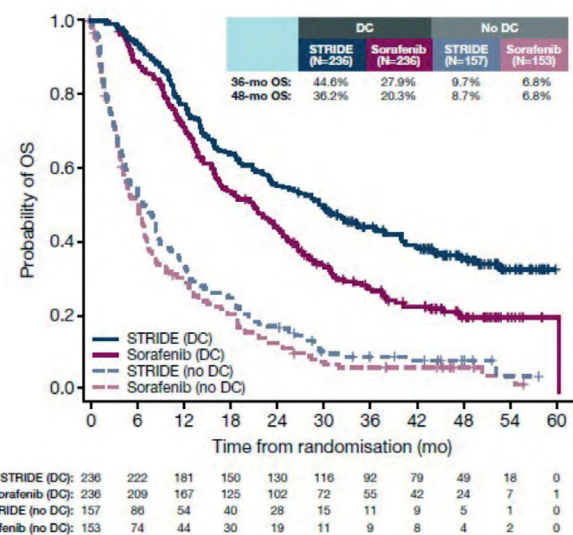
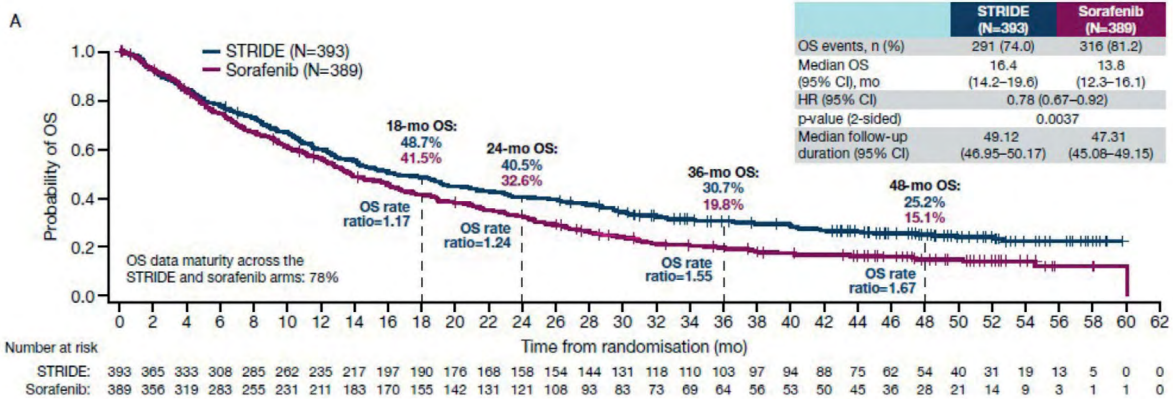
confirmé sa non-infériorité par rapport au sorafénib.

Aucun nouvel effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté (17,5 % des patients du bras STRIDE).

Cette analyse actualisée à 4 ans de l'étude HIMALAYA présente le suivi le plus long à ce jour des études de phase III de CHC et démontre un bénéfice du doublet d'immunothérapie durvalumab + tremelimumab et qui se poursuit à long terme avec un profil de tolérance acceptable.

Cette analyse actualisée confirme l'intérêt du schéma STRIDE pour les patients avec CHC avancé, ce traitement étant disponible actuellement en France en accès précoce, en cas de contre indication à l'association atézolizumab + bevacizumab. Dans le contexte de la L1, l'étude FFCD TRIPLET-CHC évalue actuellement l'intérêt de l'ajout de l'ipilimumab à l'atézolizumab + bevacizumab dans le CHC avancé.

**Étude STRIDE - Survie Globale à 4 ans**



B.Sangro et al., ASCO® 2023, Poster SO-15

Responses were based on investigator assessment according to RECIST v1.1. Disease control was defined as CR, PR or SD. Updated analysis data cut-off: 23 January 2023.  
 CR, complete response; DC, disease control; mo, month; OS, overall survival; PR, partial response;  
 RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD, stable disease.



## Immunothérapie et CHC avancé : quand toxicité rime avec efficacité !

G. Lau et al., ASCO® 2023, Abs.#4004

Plusieurs essais d'immunothérapie pour les cancers solides ont démontré une corrélation entre effets indésirables immuno-médiés (imAE) et la réponse. Une analyse exploratoire post hoc de l'étude HIMALAYA a révélé une amélioration de la SG dans le bras STRIDE chez les patients ayant présenté un imAE (SG médiane de 23,2 mois vs 14,1 mois ; HR = 0,727 (0,557-0,948)). À 36 mois, la SG était de 36,2 % chez les patients ayant présenté un imAE vs 27,7 %. La SG était meilleure avec STRIDE qu'avec le sorafenib, indépendamment

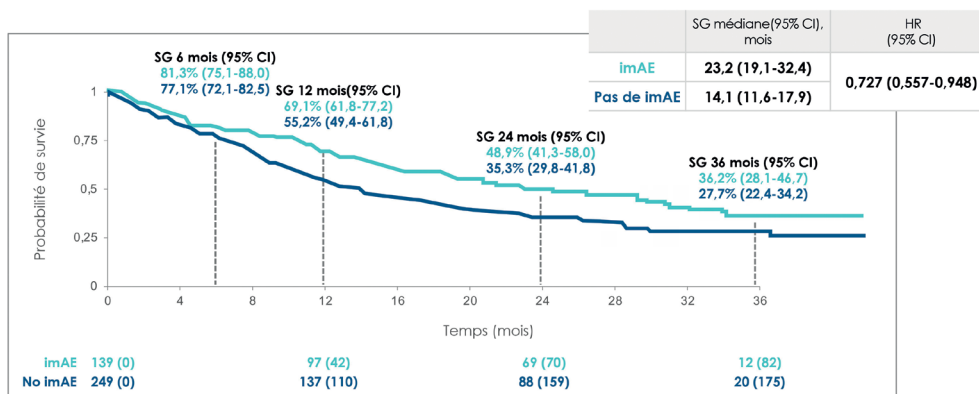
de la survenue d'un imAE. En revanche dans le bras durvalumab seul, la SG était similaire selon que les patients aient eu ou non un imAE (SG médiane de 17,8 mois vs 16,5 mois ; HR = 1,136 (0,820-1,574)). La majorité des imAE avec STRIDE = ou durvalumab seul était de bas grade et sont survenus dans les 3 mois.

Au total, STRIDE bénéficie à l'ensemble des patients, indépendamment de la survenue d'imAE, mais le bénéfice apparaît plus prononcé en cas de survenue d'effets secondaires.

Cette analyse montre une nouvelle fois la relation entre la survenue d'effet immuno-médiés et l'efficacité du traitement par doublet d'immunothérapie, déjà observée dans d'autres modèles tumoraux. La survenue de ces effets peut être précoce et doit être gérée au mieux afin de ne pas suspendre le traitement de façon trop précipitée.

### CHC avancés : efficacité de Durva-Treme selon la toxicité immune Survie globale selon imAE dans le bras STRIDE

- Une amélioration de la SG était observée chez les pts ayant présenté un imAE



G. Lau et al., ASCO® 2023, Abs.#4004

## Vers un triplet d'immunothérapies dans le CHC avancé ?

Finn et al., ASCO® 2023, Abs.#4010

La combinaison atezolizumab + bevacizumab est un standard de première ligne dans la prise en charge du CHC avancé suite aux résultats de l'étude IMbrave150. Le système TIGIT est un point de contrôle immunitaire inhibiteur récemment identifié, présent sur les lymphocytes T activés et NK. Les anticorps anti-TIGIT peuvent agir en synergie avec les anti PD-L1/PD-1. La plateforme MORPHEUS comprend plusieurs essais de phase Ib/II visant à identifier les signes précoces d'efficacité et l'innocuité des combinaisons

de traitements pour tous les cancers. La cohorte MORPHEUS-foie (NCT04524871) évaluait le bénéfice de l'ajout de tiragolumab, un Ac anti-TIGIT, à l'association atezolizumab + bevacizumab. 58 patients atteints de CHC avancé non prétraité ont été randomisés 2:1 entre la triple association atezolizumab-bevacizumab-tiragolumab (600 mg IV toutes les 3 semaines, n = 40) et la double association atezolizumab-bevacizumab (n = 18).

Le taux de réponse était plus élevé dans le bras avec tiragolumab (43,5 % vs 11,1 % dans le bras té-

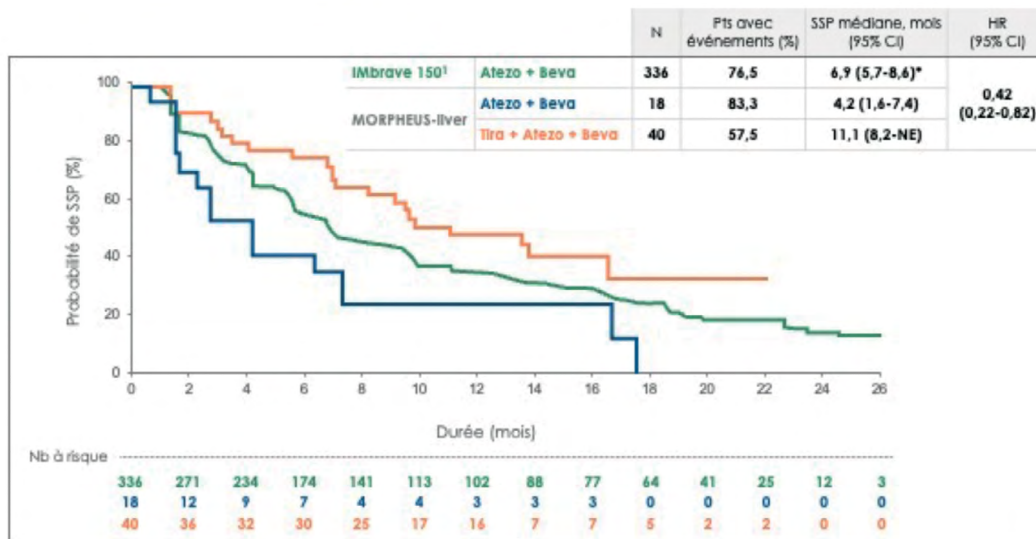
moins). La SSP médiane était plus longue avec l'ajout de l'anti-TIGIT (11,1 mois vs 4,2 mois ; HR = 0,42 (0,22-0,82)). Les résultats étaient meilleurs dans le groupe de patients traités par la triple association, que la tumeur exprime ou non PD-L1. Les effets indésirables de grade 3/4 étaient similaires dans les deux groupes (30 % des patients) et conduisaient à l'arrêt du traitement dans 22,5 % des cas.

Cette combinaison est prometteuse et va être évaluée dans un essai de phase III.



L'essor de l'immunothérapie se poursuit avec l'introduction de nouveaux agents tels que les anticorps anti-TIGIT. Les résultats prometteurs en phase précoce sont cependant à confirmer en phase III. D'autre triplet d'immunothérapie sont en cours de d'évaluation, notamment dans l'étude FCD TRIPLET CHC qui évalue le triplet atezolizumab + ipilimumab + bevacizumab.

### SSP évalué par l'investigateur selon RECIST v1.1



Finn et al.-ASCO®2023 – Abs.#4010



# CANCER DU PANCRÉAS

## Cancer du pancréas opérable ou borderline

Pr Lilian Schwarz – Dr Pauline Tortajada – CHU Rouen, Chirurgie digestive

**Le mFOLFIRINOX reste le schéma de référence, en France, en cas d'indication de traitement néoadjuvant, dans le cancer du pancréas borderline. Sa place en cas de cancer opérable d'emblée reste à définir.**

### PREOPANC-2

Koerkamp et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA83

L'étude PREOPANC-2 est une étude hollandaise de phase III qui avait pour objectif d'évaluer une chimiothérapie (CT) néoadjuvante ou d'induction (4 mois préopératoire) à base de mFOLFIRINOX (bras A) en comparaison à une radiochimiothérapie (RTCT) néoadjuvante (36 Gy en 15 séances) à base de Gemcitabine avec 2 mois de CT adjuvante par gemcitabine (bras B) pour des patients présentant un adénocarcinome du pancréas résécable ou borderline.

Les lésions résécables étaient définies par l'absence d'envahissement artériel et l'existence au maximum d'un envahissement veineux  $\leq 90$  degrés selon la clas-

sification hollandaise, alors que les lésions borderlines étaient définies par un envahissement artériel  $\leq 90$  degrés et un envahissement veineux  $\leq 270$  degrés sans occlusion veineuse associée.

Au total 375 patients ont été inclus dont 35 % présentant des lésions borderlines. Le taux médian de CA19-9 au diagnostic était  $< 200$  Ui dans les 2 bras. En intention de traiter 95 % des patients ont débuté le traitement néoadjuvant. Le traitement néoadjuvant était complet pour 62 % (mais 81 % pour les patients ayant réalisé  $> 4$  cycles de mFOLFIRINOX) et 88 % des patients respectivement pour les bras A et B et l'exérèse chirurgicale était

réalisé dans 77 et 75 % des cas. Les profils de tolérance au traitement étaient similaires entre les 2 groupes. Le taux de résection R0 était équivalent 61 % et 67 %, avec respectivement 11 % et 5 % de réponse pathologique complète.

Les médianes de survie globale n'étaient pas différentes, 21,9 (17,7 27,0) et 21,3 (16,8 25,5) respectivement dans les bras A et B, après un suivi médian de 41,7 mois. Les taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 75,7 % et 69,6 %, 48,6 % et 45,7 %, 35,6 % et 32,8 %.

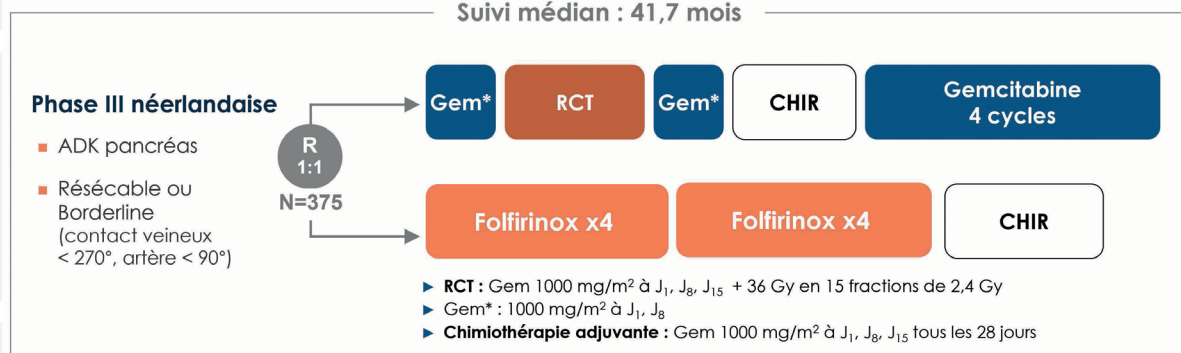
Aucune analyse de sous-groupe entre résécable et borderline n'ont été rapportées.

Au regard de ces résultats, une CT par mFOLFIRINOX reste le standard en 1<sup>re</sup> ligne pour les lésions borderlines, en attendant les résultats de l'étude PANDA qui évalue la place de la RTCT complémentaire après CT d'induction par mFOLFIRINOX. Concernant les lésions résécables, cette étude apporte des informations complémentaires sur la faisabilité et la tolérance du mFOLFIRINOX, similaire aux résultats de l'étude PANACHE01.

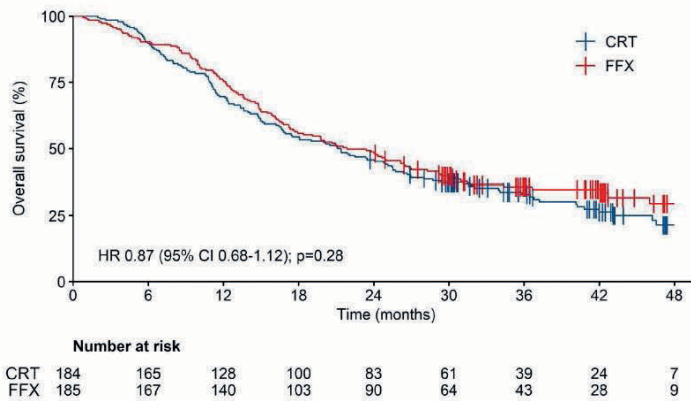
Dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas résécable, le rôle des stratégies néoadjuvantes et périopératoires est au cœur d'un débat scientifique acharné. Les résultats des études de phase II SWOG15-05, NEONAX et PANACHE01 valident la faisabilité des chimiothérapies néoadjuvantes modernes de type mFOLFIRINOX ou Gem-Nabpaclitaxel, sans pouvoir, à l'heure actuelle, conclure en une supériorité en termes de survie.

### Design PREOPANC-2

Suivi médian : 41,7 mois



## PREOPANC-2 : survie globale



Median OS	
FFX	21.9 (17.7-27.0)
CRT	21.3 (16.8-25.5)

1-year OS	
FFX	75.7%
CRT	69.6%

2-year OS	
FFX	48.6%
CRT	45.7%

3-year OS	
FFX	35.6%
CRT	32.8%

## NORPACT-1

Labori KJ et al., ASCO® 2023, Abs.#LBA4005.

Dans l'étude multicentrique randomisée de phase II NORPACT-1 portant sur des patients atteints d'un cancer résecable de la tête du pancréas, un traitement néoadjuvant par 4 cycles de FOLFIRINOX (bras A) n'a pas été associé à une amélioration de la survie globale par rapport à une chirurgie d'emblée (bras B). Dans les 2 groupes une chimiothérapie (CT) adjuvante à base de FOLFIRINOX modifiée était programmée avec respectivement 8 et 12 cycles.

Le traitement néoadjuvant n'a pas amélioré la survie globale. Cependant, dans l'analyse en intention de traitée, un avantage numérique a été observé pour la chirurgie

d'emblée, avec une survie globale médiane de 38,5 mois contre 25,1 mois avec l'approche néoadjuvante (rapport de risque = 1,52 ; p = 0,096). L'analyse per-protocole a abouti à une conclusion similaire (rapport de risque = 1,46 ; p = 0,158), a indiqué le Dr Labori.

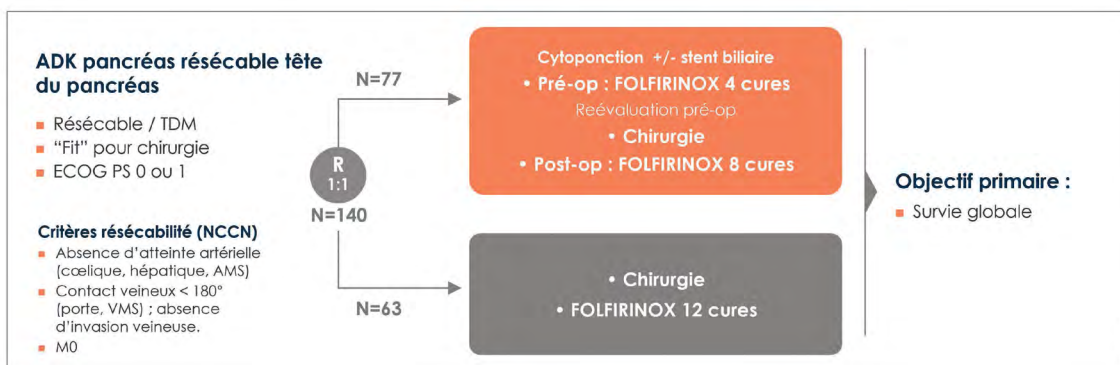
Les limites identifiées dans cette étude sont importantes :

- Dans le bras CT néo-adjuvante, seulement 52 % ont pu recevoir les 4 cycles prévus, contrairement à des taux de plus de 80 % dans les études antérieurement rapportées.
- La CT néo-adjuvante réalisée était du FOLFIRINOX non modifiée, possiblement responsable d'une toxicité limitante.

En ce qui concerne le traitement adjuvant, 39 patients (51 %) du groupe néoadjuvant ont terminé tous les cycles ; pour 73 % de ce groupe, le traitement était à base de gemcitabine. Dans le groupe chirurgie d'emblée, 32 patients (51 %) ont suivi une CT adjuvante, dont 58 % à base de gemcitabine. Par conséquent, plus de 50 % des patients ont reçu un traitement adjuvant à base de gemcitabine et non un traitement adjuvant à base de FOLFIRINOX, conformément au plan de l'étude.

Compte tenu de ces limites, cette étude de phase II ne permet pas de conclure et semble biaiser les données antérieures rapportées.

## Design étude NORPACT-1



## NITRO

Melisi D et al., ESMO® 2023, Abs.#1620P

L'étude de phase II monobras NITRO a montré que le NALIRIFOX périopératoire était faisable et efficace chez 107 patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique résécable. Dans l'ensemble, 87 patients ont subi une exploration chirurgicale avec un taux de

résection R0 de 65,3 %, dépassant l'hypothèse alternative de 55 %. Après un suivi médian de 33,1 mois, la SG médiane dans la population en intention de traiter était de 32,3 mois (IC 95 % 27,8-44,3) et les patients ayant subi une résection ont obtenu une SG mé-

diane de 44,3 mois (IC 95 % 33,2-non évaluable). Dans cette étude, le taux de TNF- $\alpha$  était le facteur circulant qui présentait la corrélation la plus significative avec la réponse et les résultats en termes de survie. Des travaux complémentaires sont nécessaires.

Bien que non validée par une étude de phase III, l'accumulation des données de phase II semble positionner la chimiothérapie néoadjuvante comme une option pour l'adénocarcinome du pancréas résécable.

Le débat sera prochainement tranché avec les résultats des phases III en cours de recrutement sur le sujet : PREOPANC-3 et ALLIANCE A021806.

En France, l'étude PANACHE02 débutera au printemps 2024. Elle évaluera, chez les patients résécables ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante par mFOLFIRINOX (6 cycles), un traitement adjuvant par mFOLFIRINOX (6 cycles, standard) vs chimiothérapie en fonction de la qualité de la réponse basée sur l'analyse de la pièce opératoire. En cas de réponse histologique, une chimiothérapie par mFOLFIRINOX sera poursuivie. Dans le cas inverse, une chimiothérapie par Gem-NabPaclitaxel sera instaurée.

## Cancer du pancréas localement avancé et métastatique

Dr Nicolas Williet – CHU de St-Etienne

### Cancer du pancréas localement avancé

La situation localement avancée (LAPC) du cancer du pancréas a été pauvre en actualités cette année 2023. Cette situation étant hétérogène, on la retrouve encore dans certaines études de stratégie néoadjuvante pour des tumeurs potentiellement résécables, comprenant des tumeurs borderline, comme dans l'étude SMART (Parikh P et al, ASCO-GI®, Abs.#718) qui n'apporte rien de nouveau par rapport à l'essai de phase III CONKO-007 présentée l'année dernière, démontrant l'absence de bénéfice de la radiochimiothérapie préopératoire après une chimiothérapie d'induction (essentiellement FOLFIRINOX).

L'effet abscopal de la combinaison radiothérapie stéréotaxique plus

immunothérapie est aussi évaluée dans le LAPC. Ainsi, l'étude AGADIR (Pernot S et al, ASCO®, Abs.#4153) a inclus 32 patients traités par un agoniste TLR7/8(BDB001) combiné à de l'atezolizumab et une radiothérapie stéréotaxique. L'étude montre la faisabilité de la séquence, mais les résultats de l'effet abscopal recherché sont décevants à ce stade de l'étude avec un taux de contrôle de la maladie de 38 % dont 9 % de réponse partielle (contre 20 à 30 % de réponse partielle avec l'association gemcitabine / nab-palitaxel (GEMNAB) ou le FOLFIRINOX dans cette situation).

Enfin, TIGeR-PaC (Pishvaian et al, ASCO®, Abs.# 773TPS) est un essai de phase III en cours qui compare

l'efficacité de l'administration intra-artérielle de gemcitabine (IAG) vs GEMNAB chez les patients atteints d'un LAPC. Dans cette étude, les patients avec LAPC reçoivent 3 cycles de GEMNAB et 1 cycle de radiothérapie, puis sont randomisés pour recevoir soit l'IAG, soit 4 cycles supplémentaires de GN. Le critère de jugement principal est la survie globale. Jusqu'à présent, 189 patients ont été inclus dans l'essai, avec un taux de désistement de 53 % pendant la phase d'induction, principalement en raison d'événements indésirables graves pendant la radiothérapie. Une analyse intermédiaire est prévue après 26 événements (23 événements survenus jusqu'à présent).

# Cancer du pancréas métastatique

## NAPOLI-3 : le NALIRIFOX comme nouveau standard international de 1<sup>re</sup> ligne !

A Wainberg et al., ASCO-GI® 2023, Abs.# LBA661

Les traitements standard de 1<sup>re</sup> ligne dans le cancer du pancréas métastatique incluent le FOLFIRINOX et la Gemcitabine + Nab-paclitaxel (GEMNAB). Bien que les comparaisons indirectes entre ces deux approches à partir d'essais de phase III aient suggéré une préférence pour le FOLFIRINOX, aucune étude de phase III n'a jusqu'à présent comparé directement ces deux traitements. L'essai NAPOLI-3 a comparé dans cette situation une trithérapie proche du FOLFIRINOX, le NALIRIFOX (irinotecan liposomal + 5FU/LV + oxali-

platine), au GEMNAB. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée 1:1, en ouvert et multicentrique.

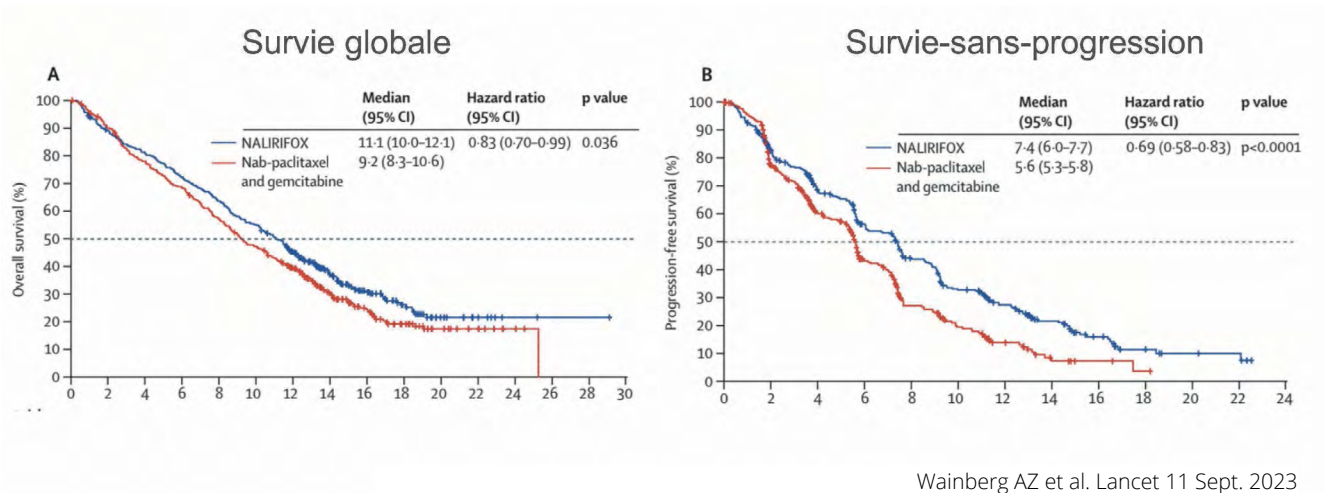
770 patients PS 0 ou 1 atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique ont été inclus. Le critère principal de jugement était la survie globale (SG), avec comme critères secondaires la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective selon les critères RECIST 1.1.

L'analyse des résultats montre une amélioration de la SG médiane avec le NALIRIFOX (11,1 mois) comparée au GEMNAB (9.2 mois), avec un

Hazard Ratio de 0,83 (p = 0,036). La SSP médiane est en faveur du NALIRIFOX : 7,4 mois contre 5,6 mois (HR = 0,69 ; p < 0,0001). Le profil de tolérance apparaît semblable au FOLFIRINOX.

Cette étude positionne le NALIRIFOX comme nouveau standard de 1<sup>re</sup> ligne métastatique des cancers du pancréas métastatiques en compagnie du FOLFIRINOX. La question de l'intérêt du remplacement de l'irinotecan par l'irinotecan liposomal reste à définir.

### NAPOLI-3



## GENERATE : une déception GÉNÉRALE !

OHBA A et al., ESMO® 2023, Abs.#16160

L'association Gemcitabine + Nab-paclitaxel (GEMNAB) est un standard international de 1<sup>re</sup> ligne des cancers du pancréas métastatique. Cependant, en France, le Nab-paclitaxel n'a jamais été remboursé car le FOLFIRINOX, bien moins coûteux, semble donner des résultats numériquement supérieurs dans l'essai PRODIGE-4 par rapport à ceux du GEMNAB (essai MPACT). GENERATE est la 1<sup>re</sup> étude de phase III comparant ces deux protocoles de chimiothérapies. Ses résultats étaient donc très attendus.

Cette étude japonaise a inclus des patients en bon état général (PS 0-1) atteints d'un cancer du pancréas métastatique naïfs de traitement. Trois bras de traitement ont été comparés : Gemcitabine + Nab-paclitaxel (bras A),

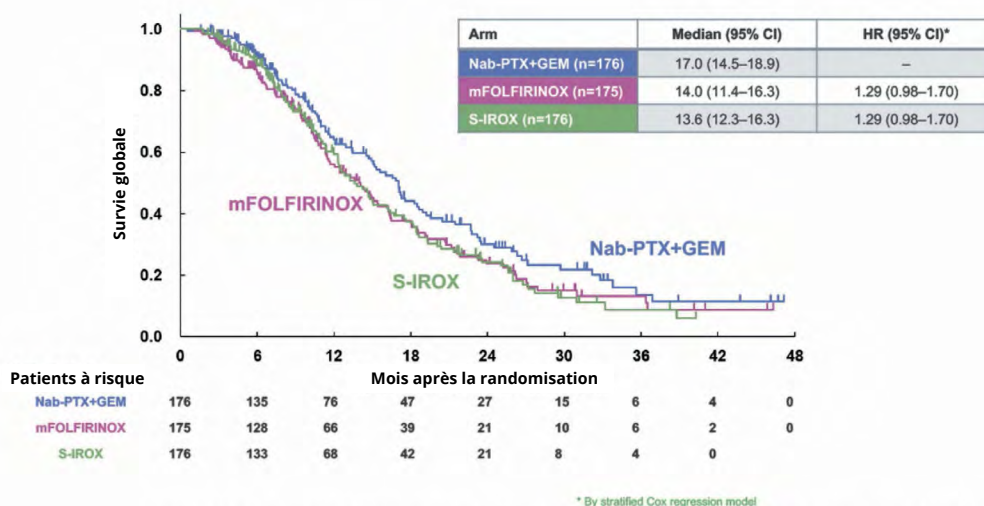
FOLFIRINOX modifié (bras B) et SIRINOX (bras C) (S1 à la place du 5FU). Le critère de jugement principal était la survie globale.

Les résultats ont montré que la survie globale n'était pas statistiquement différente entre ces trois traitements, bien qu'il y ait eu une tendance en faveur du GEMNAB (17,0 mois ; IC95 % : 14,5-18,9) par rapport au FOLFIRINOX modifié (14,0 ; IC95 % : 11,4-16,3) et au SIRINOX (13,6 ; IC95 % : 12,3-16,3). Cette tendance s'effaçait totalement en termes de survie sans progression : 6,7 mois, 5,8 mois et 6,7 mois, respectivement. Les proportions de patients accédant à une 2<sup>ème</sup> ligne (entre 59 et 64 %) ou à une 3<sup>ème</sup> ligne (27-29 %) de traitement étaient similaires dans les trois groupes.

L'étude GENERATE, contrairement à NAPOLI-3 avec le NALIRIFOX, ne permet pas de conclure sur la supériorité de la trichimiothérapie à base de 5FU, oxaliplatine et irinotecan par rapport au GEMNAB. Néanmoins, il faut souligner qu'il s'agissait d'une population exclusivement asiatique et que la médiane de survie dans le bras GEMNAB était particulièrement élevée (17 mois) par rapport aux données antérieures (8-10 mois).

Le FOLFIRINOX demeure le traitement de 1<sup>re</sup> ligne de référence en France pour les cancers du pancréas métastatique, et le GEMNAB une option chez les patients non éligibles au FOLFIRINOX, sous réserve de l'absence de remboursement du NabPaclitaxel en France.

### GENERATE Survie Globale (Mise à jour : mai 2023)



OHBA A et al. JCOG1611-GENERATE trial (Mise à jour : Mai 2023) (ESMO® Congress 2023, Abs.#16160)

# KRYSTAL-1

Bekaii-Saab et al., ASCO® 2023, Abs.#425082

Les cancers du pancréas présentent une mutation KRAS dans près de 90 % des cas. Actuellement, le développement d'inhibiteurs spécifiques est en pleine expansion. La mutation KRAS sur le codon G12C constitue la première cible évaluée, bien que sa présence soit très rare (< 1 %). L'étude KRISTAL-1 est une étude basket regroupant plusieurs types de tumeurs solides rares, toutes porteuses de la mutation KRAS-G12C et traitée par adagrasib. Les résultats concernant 10 patients

atteints de cancers du pancréas ont été rapportés l'année dernière, avec une mise à jour présentée à l'ASCO cette année et publiée depuis.

Parmi les 64 patients inclus dans cette étude, 21 souffraient de cancer du pancréas en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement en médiane (1-4). Près de 80 % d'entre eux avaient précédemment reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, et 47 % à base de Gemcitabine. Le taux de réponse (33,3 %) était similaire à

celui observé dans d'autres types de tumeurs (35,1 %). Cependant, les résultats de survie sans progression (5,4 mois ; IC95 % : 3,9-8,2) et de survie globale (8,0 mois ; IC95 % : 5,2-11,8) semblaient moins favorables, bien que prometteurs dans cette maladie avancée résistante aux autres traitements. Dans l'ensemble de la population, une réponse était observée en médiane à 1,4 mois, avec une durée médiane de 5,3 mois (IC95 % : 2,8-7,3).

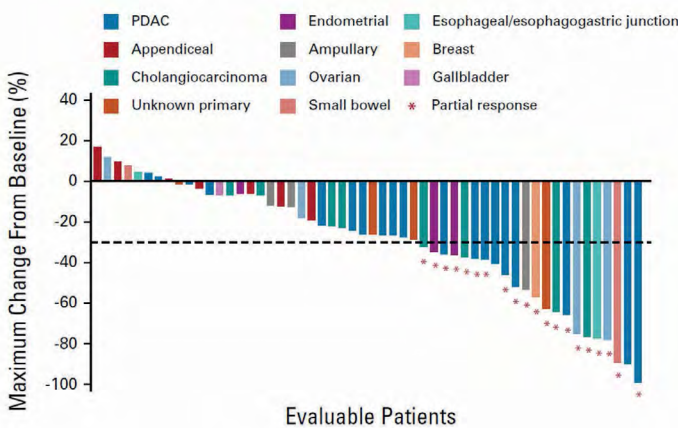
Cette mise à jour confirme les données encourageantes de 2022 concernant les avantages du ciblage de la mutation KRAS-G12C dans les cancers du pancréas métastatique en stade avancé par l'adagrasib. Le sotorasib, un autre inhibiteur ciblant le G12C, rapporte des résultats similaires.

Toutefois, il est probable qu'une combinaison avec la chimiothérapie et les anti-EGFR améliore encore ces résultats. Des études sont actuellement en cours et permettront de répondre à cette question.

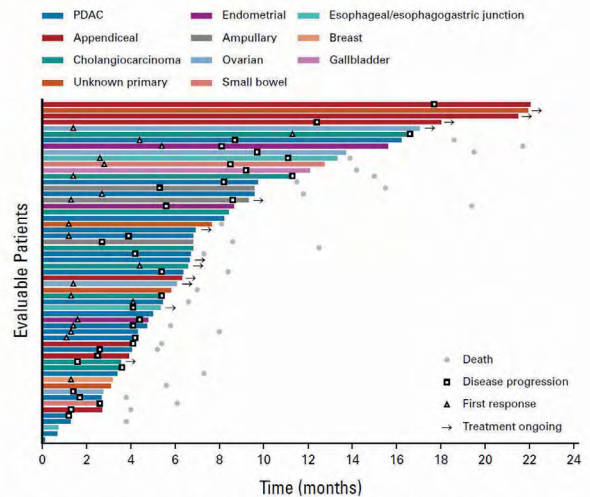
D'autres inhibiteurs de la voie KRAS (ciblant les mutations KRAS G12D ou les inhibiteurs Pan-KRAS par exemple) sont en cours de développement et pourrait permettre dans l'avenir d'améliorer le pronostic du cancer du pancréas métastatique.

## KRISTAL-1

Réponse maximale obtenue selon RECIST (en %)



Durée de réponse



Bekaii-Saab et al. J Clin Oncol. 2023 Sept.

# CANCERS DES VOIES BILIAIRES

Dr Emeric Boisteau – Pr Astrid Lièvre – CHU de Rennes

## Les anti-HER2 confirment leur place en 2<sup>e</sup> ligne chez les patients ayant un cancer des voies biliaires avancé ou métastatique avec surexpression ou amplification d'HER2

Les cancers des voies biliaires ont un mauvais pronostic malgré le changement récent de standard en première ligne avec l'ajout du Durvalumab au traditionnel GEMCIS (1). Ces dernières années ont vu le démembrement moléculaire des cancers des voies biliaires. Celui-ci a permis d'identifier de nombreuses cibles moléculaires ac-

tionnables. Le Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) est surexprimé chez 15 à 20 % des patients ayant un cancer des voies biliaires, en particulier lorsque le primitif est extra-hépatique (19,9 % vs 4,8 % en cas de cholangiocarcinome intra-hépatique) (2). Plusieurs essais de phase précoce ont rapporté des résultats intéres-

sants de molécules ciblant la voie d'HER2 chez ces patients (3-6). Deux essais de phase II, dont les résultats ont été communiqués à l'ASCO 2023, viennent conforter la place de ces thérapies ciblées chez les patients ayant un cancer des voies biliaires pré-traités.

### Le Zanidatamab : résultats de l'essai HERIZON-BTC 01

*Pant et al., ASCO® 2023, Abs.#4008*

L'essai HERIZON-BTC 01 est un essai international de phase IIb monobras, testant le Zanidatamab, un anticorps anti-HER2 bi-spécifique (7). Au total, 87 patients ayant un cancer des voies biliaires avancé avec amplification d'HER2, et en progression après une première ligne de chimiothérapie (CT) à base de Gemcitabine ont été inclus. L'amplification d'HER2 était réalisée par hybridation *in situ*. Il existait deux cohortes selon le niveau d'expression d'HER2 par immunohistochimie (IHC) : 7 patients dans la cohorte 0/+ vs 80 patients dans la cohorte ++/+++. Les patients recevaient une perfusion de Zanidatamab 20 mg/kg toutes les deux semaines.

Dans cet essai, dont les résultats ont été publiés depuis dans le *Lancet Oncology* (7), le critère de jugement principal était le taux de réponse objective chez les patients ayant une surexpression d'HER2 en IHC (n = 80). Celui-ci était de 41,3 %, IC95 % (30,4 % - 52,8 %) (n = 33) (Figure 1). Parmi ces 33 patients en réponse objective, 1 était en réponse complète et 32 en réponse partielle. 55 patients (69 %) ont vu leur maladie stabilisée sous Zanidatamab. La durée de réponse était prolongée, la médiane étant de 12,9 mois, IC95 % (6 mois - Non estimable). La survie sans progression (SSP) était de 5,5 mois, IC95 % (3,7-7,2). En comparaison, la médiane de SSP des 7 patients ayant une faible expression d'HER2 (0 ou

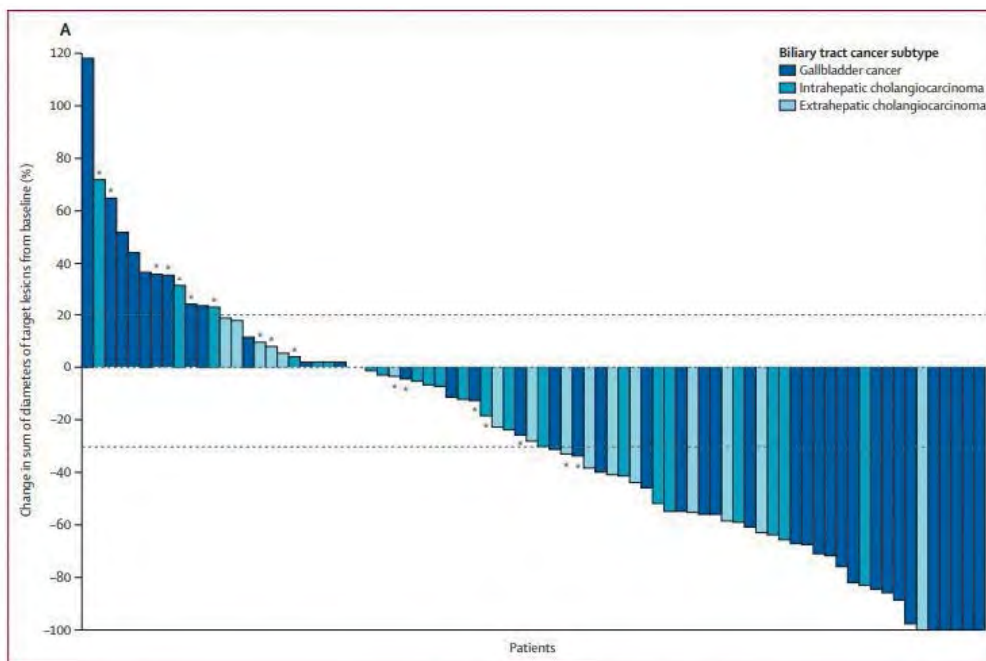
+) n'était que de 1,9 mois (IC95 % (1,5 - Non estimable)). Les données de survie globale (SG) médiane n'étaient pas encore matures à la date d'analyse. Le taux de SG à 9 mois était de 69,9 % IC95 % (57,8-79,1).

En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (37 %) et les réactions liées à la perfusion (33 %). 16 patients (18 %) ont eu des effets indésirables de grade 3, les plus fréquents ayant été pour 4 patients de la diarrhée, pour 3 une diminution de la FEVG et pour 2 de l'anémie. Aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 n'a été noté. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement.



Ces résultats sont donc encourageants, les taux de réponse objective obtenus en 2<sup>e</sup> ligne avec des traitements plus classiques étant habituellement beaucoup plus limités, 5 % avec le FOLFOX et 15 % avec le 5FU + Nal-Iri (8,9). Le profil de tolérance du Zanidatamab est acceptable.

### Réduction des lésions cibles chez les patients HER2 ++/+++ en fonction de la localisation tumorale



Harding JJ et al., Lancet Oncol 2023

## Tucatinib et Trastuzumab en association

*Nakamura et al., ASCO® 2023, Abs.#4007*

L'essai SGNTUC-019 est un essai basket de phase II ouvert ayant évalué l'efficacité, la sécurité et la tolérance du Tucatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase HER2 sélectif, associé au Trastuzumab, chez des patients ayant un cancer avancé ou avec amplification d'HER2. Dans cet essai, 30 patients ont été inclus dans la cohorte « cancer des voies biliaires ». Les résultats spécifiques à ce sous-groupe ont été communiqués à l'ASCO 2023 (10). Les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement, une surexpression d'HER2 définie comme

3 croix en IHC ou une amplification en FISH ou en NGS.

Le Tucatinib était administré par voie orale en continu à la dose de 300 mg deux fois par jour. Le Trastuzumab était administré en perfusions à la dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines (8 mg/kg à la première injection).

Le taux de réponse objective, critère de jugement principal, était de 46,7 % IC90 % (30,8-63,0) (1 patient en réponse complète et 13 en réponse partielle). Le taux de contrôle de la maladie était de 76,7 % (n = 23), IC90 % (60,6-88,5), tandis que la survie sans progres-

sion médiane était de 5,5 mois IC90 % (3,9-8,1). Le taux de survie globale à 12 mois était de 53,8 % IC90 % [35,2-69,1].

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la survenue d'une fièvre (43,3 %) et de diarrhée (40 %). Des effets indésirables de grade 3 ont été observés chez 60 % des patients mais seulement 26,7 % (n = 8) ont été attribués au traitement. 2 patients ont dû arrêter le traitement en raison d'une cholangite pour l'un et à des perturbations du bilan hépatique pour l'autre. Aucun décès n'a été attribué au traitement.

En résumé, l'analyse de la cohorte de patients avec cancer des voies biliaires de l'essai SGNTUC-019 montre que l'association Tucatinib + Trastuzumab est globalement bien tolérée et donne des résultats, en termes de réponse objective et de survie, intéressants.

Ces deux stratégies de traitement au-delà de la 1<sup>re</sup> ligne chez des patients avec cancer des voies biliaires surexprimant HER2 sont donc des options intéressantes et devront être confirmées par des essais de phase III, en ligne avancée voire en 1<sup>re</sup> ligne. Il semble nécessaire d'harmoniser la définition de l'éligibilité à un anti-HER2 (surexpression et niveau de surexpression, ou amplification), celle-ci variant selon les essais.

# Le Pembrolizumab vient challenger le Durvalumab en 1<sup>re</sup> ligne de traitement des patients ayant un cancer des voies biliaires avancé

Yoo et al., ASCO® 2023, Abs.#4003

Depuis 2021, nous disposons en 1<sup>re</sup> ligne de traitement des patients ayant un cancer des voies biliaires avancé, d'une autorisation d'accès précoce à un anti-PDL1, le Durvalumab, en association à Gemcitabine - Cisplatine (GEMCIS).

Les résultats communiqués à l'ASCO et publiés ensuite dans le Lancet (11) viennent mettre à jour l'intérêt du Pembrolizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1, en association au GEMCIS dans cette même indication.

L'essai Keynote 966 est donc un essai de phase III international randomisé en double aveugle, évaluant la supériorité de l'association GEMCIS + Pembrolizumab (Pembro) vs GEMCIS + placebo. Les patients inclus avaient un cancer des voies biliaires non-résécable ou métastatique et étaient en bon état général. 536 ont été randomisé dans le groupe GEMCIS

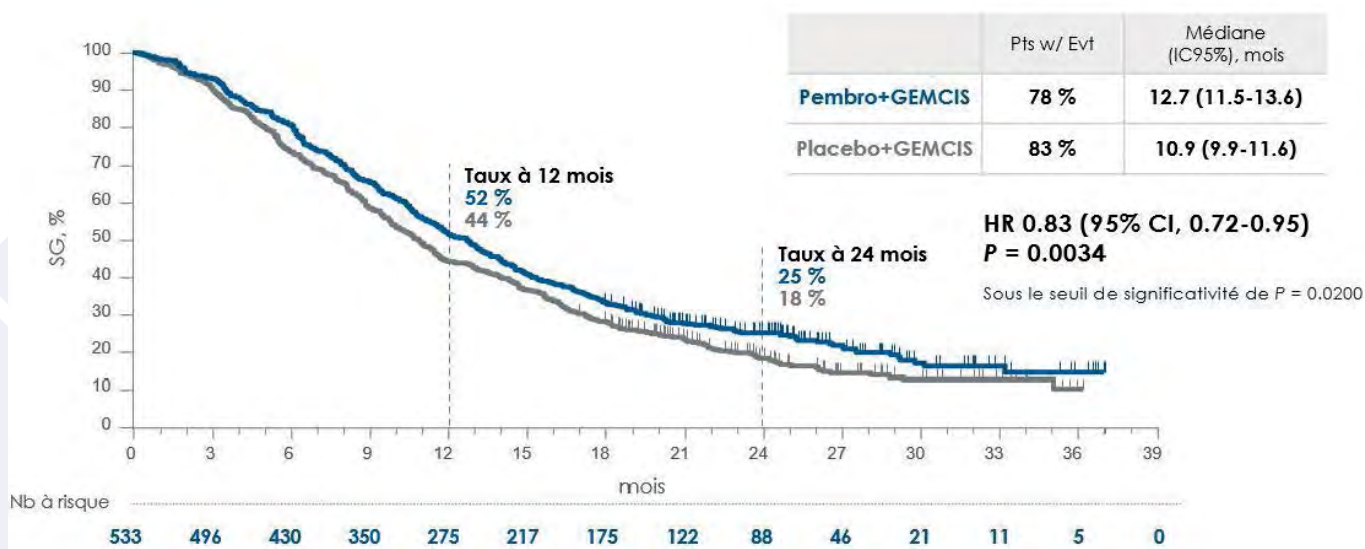
+ Placebo, 533 dans le bras GEMCIS + Pembro (n = 533). Le Pembro 200 mg et le placebo étaient administrés toutes les 3 semaines en même temps que la chimiothérapie. Le critère de jugement principal était la survie globale.

Après un suivi médian de 25,7 mois, l'essai était positif, avec une amélioration significative de la survie globale qui passait de 10,9 mois dans le groupe placebo à 12,7 mois dans le groupe Pembro, HR = 0,83 ; IC95 % (0,72-0,95), p = 0,0034 (Figure 2). Tous les sous-groupes en bénéficiaient, y compris en cas de CPS-PDL1 < 1. La survie sans progression médiane était de 5,6 mois dans le groupe placebo et 6,5 mois dans le groupe pembro (HR = 0,83 ; IC95 % (0,75-1,0), p = 0,023). Le taux de réponse objective était identique dans les deux groupes, 29 %. La durée moyenne de réponse était de 6,9 mois dans le groupe place-

bo (IC95 % (5,7-8,2)) et 9,7 mois dans le groupe Pembro (IC95 % (6,9-12,2)).

Les effets indésirables principaux étaient ceux en lien avec la chimiothérapie, tandis qu'il y avait plus d'effets indésirables immuno-médiés dans le groupe Pembro. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient observés chez 75 % des patients dans le groupe placebo et 79 % pour ceux du groupe Pembro. 8 décès (2 %) liés au traitement ont été rapportés dans le bras Pembro et 3 (1 %) dans le bras placebo. Concernant les effets indésirables immuno-médiés ou les réactions à l'injection, ceux-ci ont été observés chez 22 % des patients du groupe Pembro (dont 7 % de grade 3 ou 4) et 13 % des patients du groupe placebo (dont 4 % de grade 3 ou 4). Le seul évènement immuno-médié ayant mené au décès a été une pneumopathie dans le groupe Pembro.

Estimation de la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier (SG = survie globale, Nb = nombre)



Cet essai met donc en avant l'intérêt de l'association Pembrolizumab + GEMCIS dans le traitement des cancers des voies biliaires avancés, avec un bénéfice en survie globale et en durée de réponse pour, mais sans amélioration de la réponse objective ni de la survie sans progression.

Les résultats en survie sont similaires à ceux de l'essai TOPAZ-1 qui avait comparé le Durvalumab à un placebo en association au GEMCIS et montrait une amélioration de la survie globale (12,8 mois vs 11,5 mois) mais également du taux de réponse objective (26,7 % vs 18,7 %) et de la survie sans progression (7,2 mois vs 5,7 mois), différences qui n'ont pas été observées dans Keynote 966 entre le Pembrolizumab et le placebo.

Dans ces deux essais, le score CPS-PDL1 ne semble pas prédire l'efficacité de l'immunothérapie, ainsi tous les patients peuvent en bénéficier. Au vu des résultats encourageants de Keynote 966, il est possible que le Pembrolizumab obtienne une AMM dans les prochains mois et puisse ainsi être une alternative au Durvalumab.

## Références des cancers des voies biliaires :

1. Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022 Jul 26;1(8):EVIDoA2200015.
2. Galdy S, Lamarca A, McNamara MG, Hubner RA, Cella CA, Fazio N, et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Mar;36(1):141–57.
3. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, Jänne PA, Doi T, Takahashi S, et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2020 May;10(5):688–701.
4. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021 Sep;22(9):1290–300.
5. Harding JJ, Piha-Paul SA, Shah RH, Murphy JJ, Cleary JM, Shapiro GI, et al. Antitumour activity of neratinib in patients with HER2-mutant advanced biliary tract cancers. *Nat Commun.* 2023 Feb 6;14(1):630.
6. Lee CK, Chon HJ, Cheon J, Lee MA, Im HS, Jang JS, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan;8(1):56–65.
7. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023 Jul;24(7):772–82.
8. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021 May 1;22(5):690–701.
9. Yoo C, Kim KP, Jeong JH, Kim I, Kang MJ, Cheon J, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1560–72.
10. Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y, Hamilton EP, Hayashi H, Kim ST, et al. Tucatinib and trastuzumab for previously treated HER2-positive metastatic biliary tract cancer (SGNTUC-019): A phase 2 basket study. *J Clin Oncol.* 2023 Jun;41(16\_suppl):4007–4007.
11. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023 Jun 3;401(10391):1853–65.



# CANCER DU RECTUM

Dr Juliette Boileve – Pr Yann Touchefeu – CHU Nantes

## Confirmation de l'intérêt du traitement néoadjuvant total dans le cancer du rectum localement avancé

### PRODIGE 23 : résultats actualisés de l'étude à 7 ans

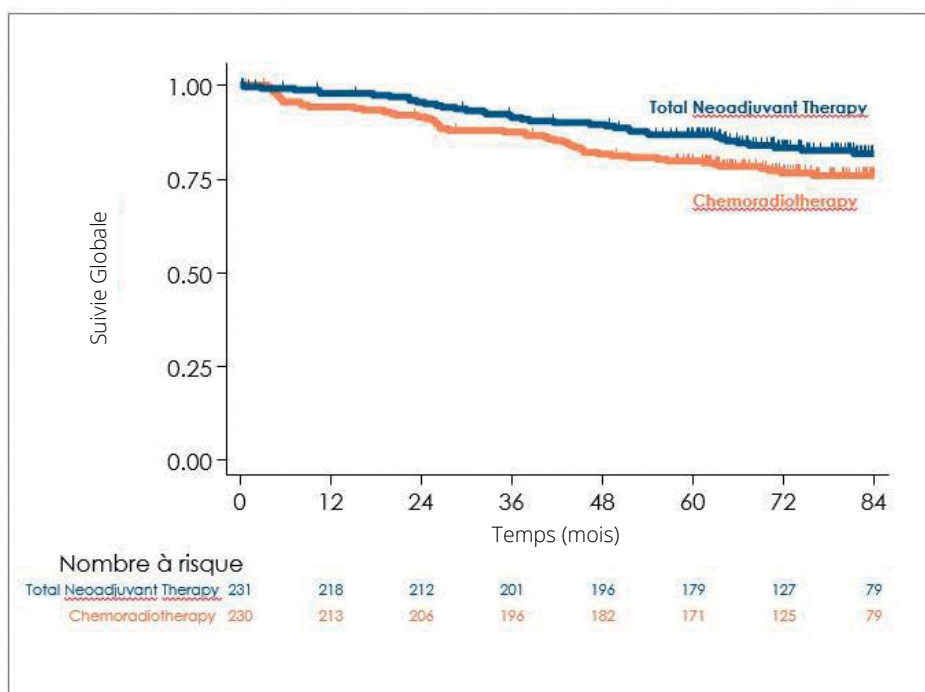
T.Conroy et al., ASCO® 2023, Abs.#3504

L'étude PRODIGE 23 est une étude de phase III ayant inclus 461 patients avec cancer du rectum cT3-T4 cN0-N+, randomisés dans 2 bras : un bras standard avec radiochimiothérapie (RTCT) (50,4 Gy + capécitabine) et un bras expérimental avec 6 cures de mFOLFIRINOX puis RTCT (50,4 Gy + capécitabine). Dans les 2 bras, le traitement néo-adjuvant était suivi d'une chirurgie, puis la possibilité d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX (12 cycles dans le bras standard, 6 dans le bras expérimental) ou CAPOX (8 et 4 cycles).

À 7 ans, dans le bras expérimental, l'incidence cumulée des récidives locales était de 5,3 % contre 8,1 % dans le bras standard, alors que l'incidence des récidives métastatiques était de 20,7 % dans le bras expérimental et 27,7 % dans le bras standard. Le taux de survie sans maladie à 7 ans était de 67,6 % dans le bras expérimental, contre 62,5 % dans le bras standard. Le taux de survie sans métastase à 7 ans était de 73,6 %, contre 65,4 %. Enfin, la survie globale à 7 ans était de 81,9 %, contre 76,1 %.

Le traitement néoadjuvant total (mFOLFIRINOX puis RTCT) augmente la survie globale des patients, avec des bénéfices en survie sans maladie et sans métastase. Ce schéma de traitement basé sur l'étude PRODIGE 23 reste le standard thérapeutique des cancers du rectum localement avancés.

Courbes de survie globale de l'étude PRODIGE 23



### Non-infériorité de la chimiothérapie néoadjuvante vs radiochimiothérapie pour les cancers du rectum localement avancés : essai PROSPECT

D. Schrag et al., ASCO® 2023, Abs.#LBA02

La radiochimiothérapie (RTCT) néoadjuvante est un standard thérapeutique pour les cancers du rectum localement avancés. De nouvelles stratégies de désescalade thérapeutique émergent dont la chimiothérapie néoadjuvante, afin d'épargner aux patients la morbidité de la radiothérapie.

Les patients inclus avaient un cancer du rectum cT2N+, cT3N- ou cT3N+, pour lequel était indiquée une chirurgie d'épargne sphinctérienne précédée d'un traitement néo-adjuvant. Les patients étaient randomisés entre le bras RTCT (standard), et un bras expérimental comportant une chimiothérapie par FOLFOX (6 cycles) suivie d'un re-staging, lui-même suivi d'une chirurgie en cas de réponse

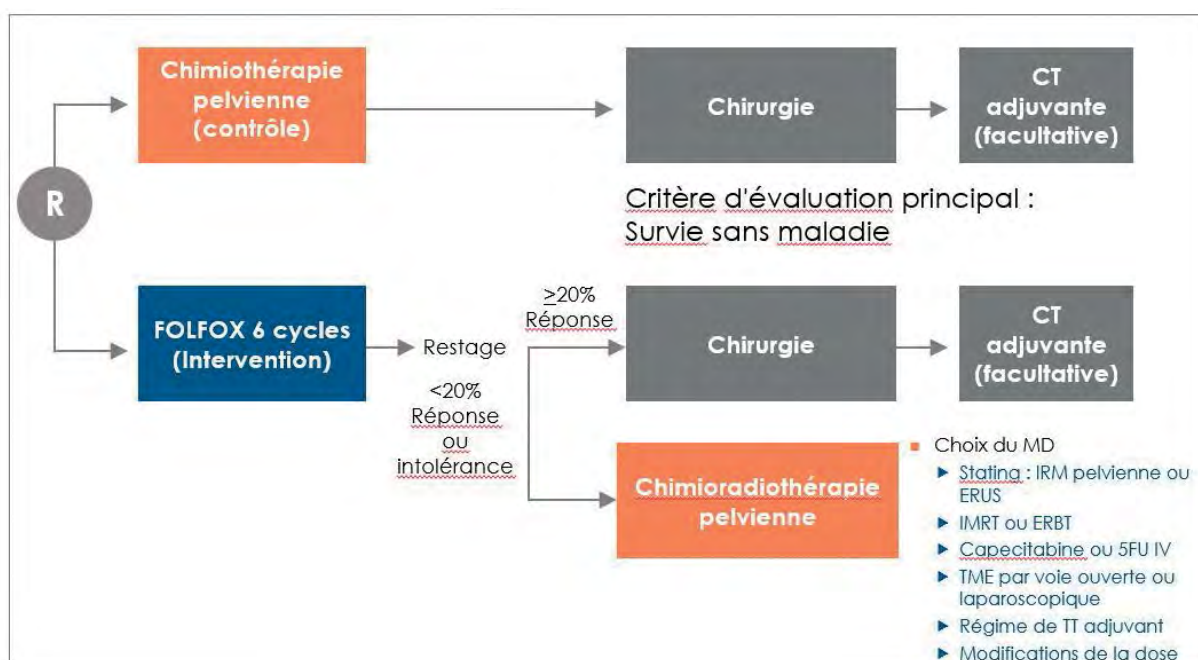
supérieure à 20 %, ou une RTCT en cas de réponse < 20 % ou intolérance. Le critère de jugement principal était le taux de survie sans maladie.

543 patients ont été inclus dans le bras standard et 585 dans le bras expérimental. Au total, 9 % des patients randomisés dans le bras expérimental ont reçu une RTCT néoadjuvante suite au re-staging qui retrouvait une réponse clinique de moins de 20 %, ou à une intolérance à la chimiothérapie. Le taux de récurrence locale à 5 ans était de 1,8 % dans le groupe expérimental, contre 1,6 % dans le bras standard. Le taux de survie sans maladie était de 80,8 % dans le bras expérimental, contre 78,6 % dans le bras standard (HR 0,92 ; IC95 % 0,74-1,14).

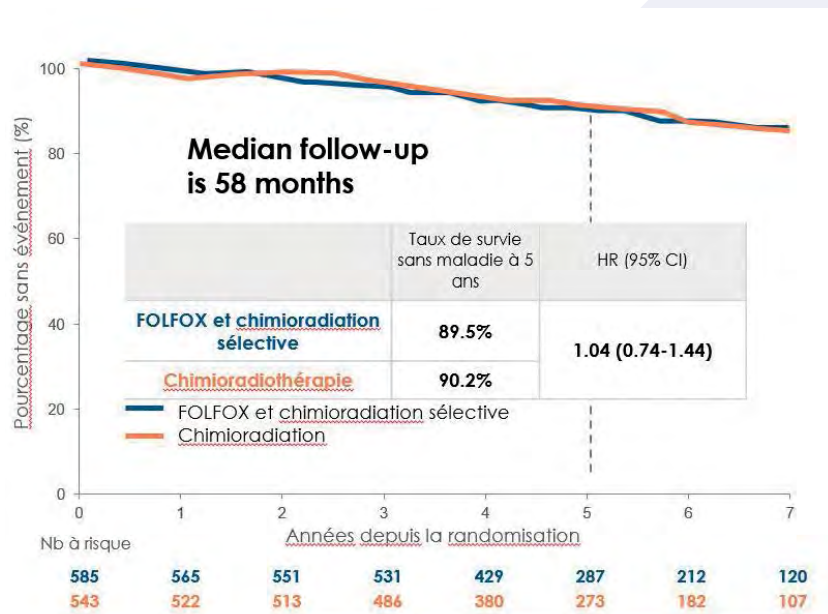
Le taux de survie globale était de 89,5 % dans le bras expérimental, contre 90,2 % dans le bras standard (HR = 1,04). Concernant la qualité de vie, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, mais une tendance à une qualité de vie supérieure dans le bras expérimental.

L'étude PROSPECT a démontré la non-infériorité d'une stratégie néo-adjuvante par FOLFOX seul vs radiochimiothérapie dans les adénocarcinomes du rectum T2N+, T3N0/N1, sur la survie sans maladie et la survie globale. En France, l'intérêt de la radio-chimiothérapie est en cours d'évaluation après induction par FOLFIRINOX notamment dans l'essai NORAD01.

#### Design de l'étude PROSPECT



## Taux de survie globale à 5 ans de l'étude PROSPECT



## Non-infériorité de la chimiothérapie en comparaison à la radiochimiothérapie en termes de récurrence locale non démontrée : étude CONVERT

P.R. Ding et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA26

Dans la foulée de l'étude PROSPECT présentée à l'ASCO 2023, l'étude CONVERT a été communiquée à l'ESMO 2023 et avait comme objectif de comparer la chimiothérapie par CAPOX seul à la RTCT pour les cancers du rectum localement avancés, sans invasion du fascia mésorectal.

L'étude CONVERT est une étude de phase III de non-infériorité, ayant inclus des patients avec un cancer du rectum localement avancé, de stade 2/3, sans invasion du fascia mésorectal, localisés à moins de 12 cm de la marge anale. Le bras standard était une RTCT (50 Gy / 5 jours pendant 5 semaines +

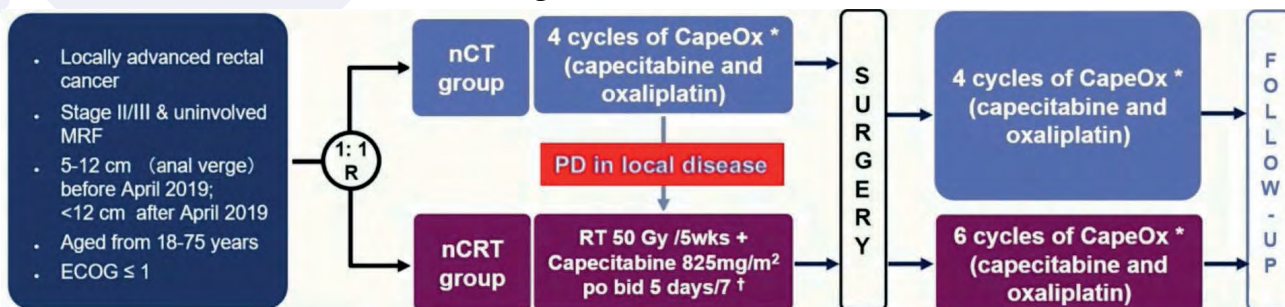
capécitabine), tandis que le bras expérimental était 4 cycles de CAPOX. Les patients ont tous reçu du CAPOX en post-opératoire (6 cycles pour le bras standard et 4 pour le bras expérimental). Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence locorégionale à 3 ans.

L'étude a inclus 289 patients dans le bras standard et 300 patients dans le bras expérimental. La survie sans récurrence locorégionale à 3 ans était de 97,4 % dans le bras RTCT et 96,3 % dans le bras chimiothérapie, HR = 1,08 (IC 95 %, 0,46 à 2,54). La survie sans progression à 3 ans et la survie globale à 3 ans

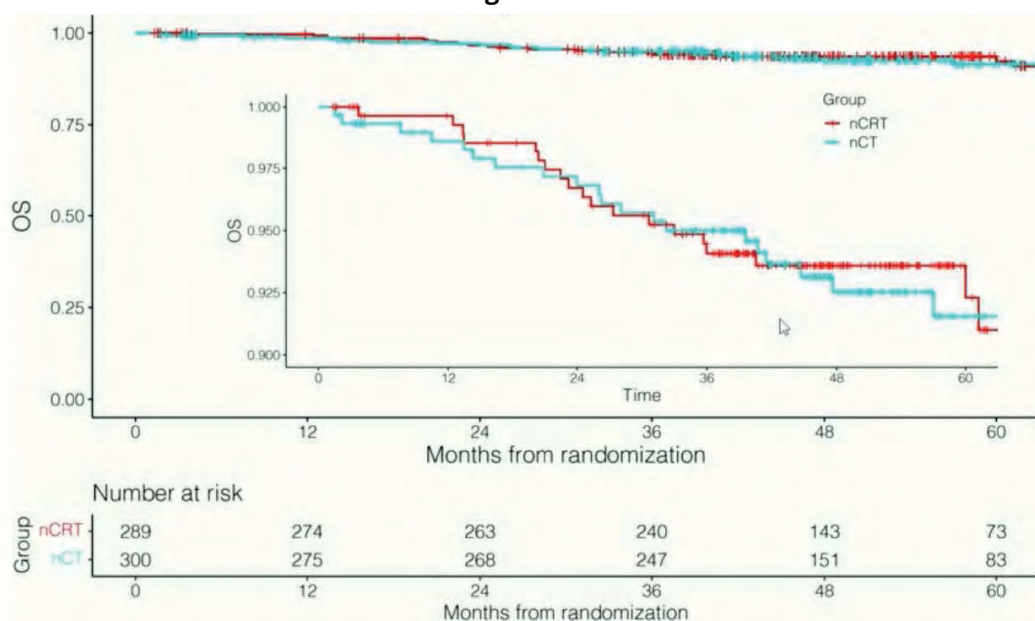
étaient similaires, HR respectivement à 0,88 et 0,86. Les toxicités de grade 2 étaient plus faibles dans le bras chimiothérapie (15,7 % contre 24,7 %).

En conclusion, la non-infériorité de la chimiothérapie en comparaison à la RTCT n'a pas été confirmée en termes de survie sans récurrence locorégionale avec cependant un taux d'incidence de récurrence locale très faible dans les deux bras. La chimiothérapie a permis d'atteindre des taux de survie sans progression et de survie globale comparables, mais avec moins de toxicité.

## Design de l'étude CONVERT



## Courbes de survie globale de l'étude CONVERT



## UNION : une étude de phase III positive avec l'adjonction du camrelizumab dans les cancers du rectum localement avancés

T. Zhang et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA25

Une étude de phase II, étudiant la radiothérapie (RT) courte suivie de l'association chimiothérapie (CT) + camrelizumab, un anti PD-1, a montré des taux de réponse complète encourageants, avec une sécurité acceptable et une bonne tolérance. L'étude de phase III UNION avait donc pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de 2 stratégies néo-adjuvantes chez des patients avec cancer du rectum T3-T4 ou N+, localisés à moins de 10 cm de la marge anale : une RT courte 5x5 Gy suivie d'une CT

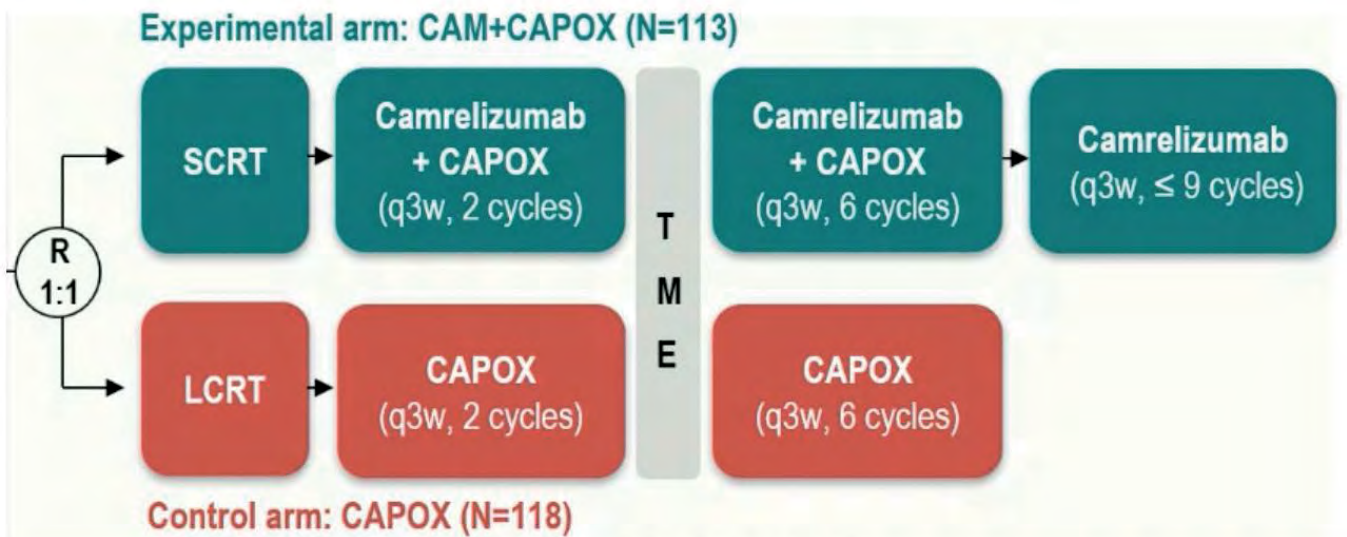
par CAPOX + camrelizumab (bras expérimental) vs une RTCT longue (CAP50) suivie d'une CT par CAPOX (bras standard). Après la chirurgie les patients recevaient 6 CAPOX + camrelizumab dans le bras expérimental et CAPOX seul dans le bras standard. Le critère de jugement principal était le taux de réponse pathologique complète.

L'étude a inclus 113 patients dans le bras expérimental et 118 dans le bras standard. Le taux de réponse pathologique complète était de 39,8 % dans le bras expérimental

contre 15,3 % dans le bras standard, avec un odds ratio à 3,7 (IC95 % 2,0-6,9). Il n'y avait pas de différence de toxicité entre les deux bras.

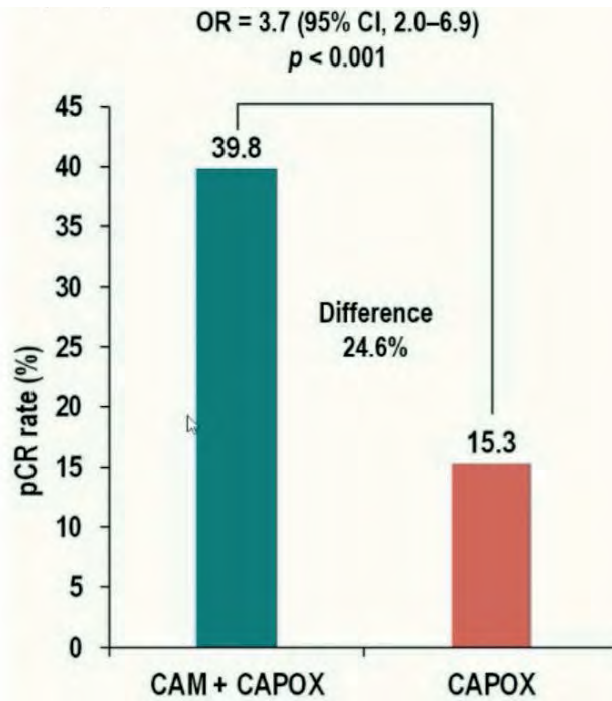
En conclusion, l'ajout du camrelizumab à une chimiothérapie a montré une amélioration significative du taux de réponse pathologique complète. Cependant, l'utilisation de schémas différents de radiothérapie rend évidemment difficile l'interprétation des résultats.

## Design de l'étude UNION



SRCT : short course radiation therapy  
LCRT : long course radiation therapy

## Taux de réponse pathologique complète (étude UNION)





# CANCER COLIQUE LOCALISÉ

Dr Claire Gallois – Dr Anais Jenvrin – Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP

## Cancer colique localisé et traitements néo-adjuvants

### Intérêt du traitement néo-adjuvant dans le cancer colique localement avancé ? Résultats de l'étude de phase III NeoCol

L.H. Jensen et al., ASCO® 2023, Abs.#3503

Le concept de la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) dans le cancer du côlon (CC) localement avancé a été évalué dans deux essais de phase III randomisés de grande ampleur : FOxTROT (n = 1 052 patients) (1) qui était positif sur la survie sans récurrence (SSR) avec cependant des interrogations méthodologiques, et l'essai OPTICAL (n = 738 patients) (2), négatif sur le critère de jugement principal qui était la survie sans maladie (SSM) mais montrant un bénéfice en survie globale (SG) de la CNA. Ces 2 études ont montré l'absence d'effet délétère de la CNA.

L'étude scandinave NeoCol est une étude de phase III ayant inclus des patients avec un CC loca-

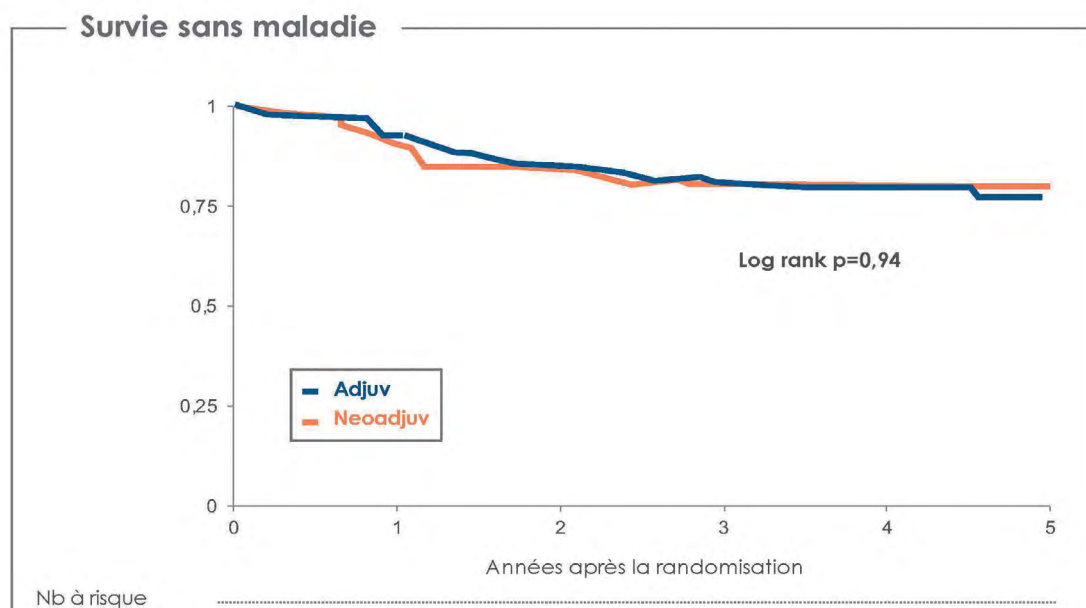
lisé cT3 (avec invasion extra-murale > 5 mm) ou cT4, randomisés (1:1) entre un traitement néo-adjuvant (3 cycles de CAPOX ou 4 cycles de FOLFOX) et une chirurgie d'emblée. La chimiothérapie adjuvante était décidée selon le stade (y)pTNM dans les 2 bras. Le critère de jugement principal était la SSR.

Au total, 248 patients ont été inclus. Tous les patients dans le bras CNA ont reçu le protocole CAPOX avec une moyenne de 2,7 cycles. Les ileus et fistules anastomotiques post-opératoires étaient plus fréquentes dans le bras chirurgie d'emblée (8 % vs 3 % et 8 % vs 2 % respectivement). Le downstaging était meilleur dans le bras CNA sur le stade (y)pT et éga-

lement sur le stade (y)pN (59 % de pN0 vs 48 % dans le bras chirurgie d'emblée) avec un taux de résection R0 similaire. Les patients du bras CNA ont reçu en moyenne moins de cycles de chimiothérapie avec notamment moins de toxicité neurologique. La SSM et la SG n'étaient pas significativement différentes entre les 2 bras.

L'étude NeoCol ne montre pas de bénéfice de SSM et de SG de la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du côlon localement avancé mais confirme la faisabilité de cette stratégie sans augmentation de la morbidité péri-opératoire.

#### Étude NeoCol



NEOCOL L.H. Jensen et al., ASCO® 2023, Abs.#3503

## Nouvelle association prometteuse de double immunothérapie dans le cancer du côlon localement avancé dMMR : nivolumab/relatlimab (anti-LAG3)

Y.L. Verschoor et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA31

L'étude NICHE-2 a montré que l'association nivolumab/ipilimumab en situation néo-adjuvante pour les cancers du côlon (CC) localisés dMMR était associée à 95 % de réponses pathologiques majeures dont 67 % de réponses pathologiques complètes (3). L'étude NICHE-3 a pour objectif d'étudier l'association nivolumab/relatlimab (anti-LAG3) chez les patients avec un CC dMMR dans cette situation. Cet essai de phase I/II multicentrique a inclus des patients avec un CC localement avancé (au moins cT3 et/ou N+), dMMR. Le traitement correspondait à deux injections mensuelles de nivolumab 480 mg + relatlimab 480 mg, suivi d'une chirurgie 4 semaines après la 2<sup>ème</sup> injection.

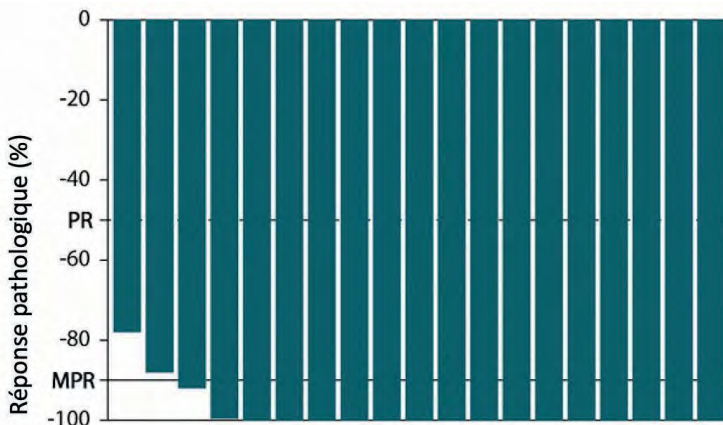
Au total, 19 patients ont reçu le traitement, avec 37 % de cT4 et 74 % de cN+ à l'inclusion. 100 % des patients ont été opérés, avec 100 % de résection R0. Concernant la tolérance, 74 % des patients ont eu des effets indésirables immuno-médiés de grade 1 ou 2, et un seul patient a eu une toxicité de grade 3 (hyperthyroïdie), et 21 % de patients (n = 4) ont eu une endocrinopathie nécessitant une supplémentation.

Le taux de réponse pathologique était de 100 % avec 79 % de ré-

ponse pathologique complète. Aucun patient n'a reçu de chimiothérapie adjuvante car tous étaient ypN0. La phase II est en cours de recrutement avec un objectif de 40 patients.

Sur un petit effectif de 19 patients inclus, l'association nivolumab/relatlimab (anti-LAG3) en situation néo-adjuvante dans les cancers coliques localement avancés dMMR, est associée à un taux de réponse pathologique de 100 % et réponse pathologique majeure de 79 %.

NICHE-2



Y.L. Verschoor et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA31

Réponse pathologique	Patients n = 19
Oui < 50%	19 (100%)
Majeur (< ou =50%)	17 (89%)
Complète (0%)	15 (79%)
Partielle (10-50%)	2 (11%)
Non > 50%	0

## Intérêt de l'ajout du panitumumab au FOLFOX en néo-adjuvant des cancers coliques localement avancés RAS et BRAF sauvage avec +/- une expression forte de EREG/AREG ?

J. Seligmann et al., ESMO® 2023, Abs.#5520

L'étude randomisée de phase III FoxTROT a montré dans le cancer du côlon (CC) localement avancé, la supériorité de la chimiothérapie néo-adjuvante par 3 cycles de FOLFOX par rapport à la chirurgie d'emblée en termes de survie sans récurrence (SSR) et de downstaging,

sans augmentation de la morbidité péri-opératoire (4). L'étude de phase II intégrée qui étudiait l'intérêt de l'ajout du panitumumab au FOLFOX néo-adjuvant chez les patients KRAS sauvage n'avait pas montré de bénéfice en SSR.

L'objectif de cette analyse était d'évaluer dans cette population l'efficacité de l'ajout du panitumumab dans une population hyperselectionnée RAS/BRAF sauvage +/- avec expression élevée de EREG/AREG (ligands EGFR).

Parmi les 232 patients avec des données moléculaires disponibles, 169 avaient une tumeur *KRAS/BRAF* sauvage dont 157 patients avec la donnée d'expression AREG/REG disponible.

L'ajout du panitumumab était associé à plus de toxicité cutanée et gastro-intestinale sous traitement et plus de complications post-opératoires.

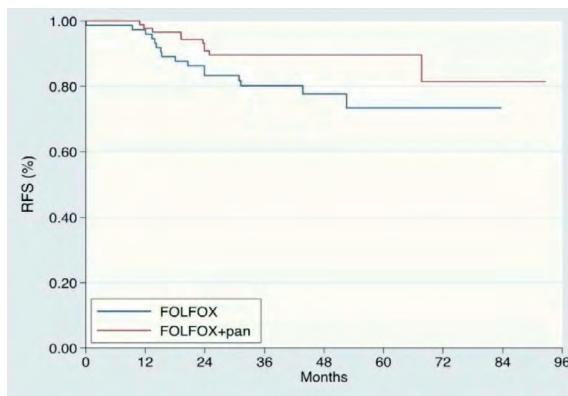
Chez les patients *RAS/BRAF* sauvage, il a été observé une tendance à l'amélioration de la SSR et une amélioration significative de la SG

chez les patients traités par FOLFOX + panitumumab (HR = 0,51 p = 0,09 et HR = 0,36 p = 0,02, respectivement). En revanche, les taux de réponse pathologique étaient similaires entre les 2 bras.

Parmi les patients *RAS/BRAF* sauvage, 47,1 % avaient une expression élevée de AREG/REG (n = 74). Chez ces derniers, la SSR était significativement meilleure chez les patients traités par FOLFOX+ panitumumab par rapport à ceux traités par FOLFOX seul (HR = 0,29, p = 0,047)

L'ajout d'un anti-EGFR au FOLFOX en situation néo-adjuvante dans le cancer du côlon localement avancé pourrait apporter un bénéfice dans une population hyper-sélectionnée de patients *RAS/BRAF* sauvage avec +/- une expression élevée de AREG/REG mais nécessite d'être confirmé sur un essai thérapeutique dédiée avec un plus grand nombre de patients.

### Étude FOLFOX Analyse primaire : survie sans récurrence dans le *RAS/BRAF*- wt patients



Moins de récurrence du cancer du colon observés dans le bras expérimentale :  
FOLFOX + panitumumab = 11/92 (11.9 %)

FOLFOX = 16/77 (20.8 %)

HR = 0.51 (0.24-1.10), p = 0.09

J.Seligmann et al., ESMO® 2023, Abs.#5520



# Cancer colique localisé et biomarqueurs somatiques et circulants en situation adjuvante

## Rôle pronostique des mutations *KRAS* exon2 et *BRAF* V600E dans le cancer colique de stade III ?

J. Taieb et al., ESMO® 2023, Abs.#5530

Le rôle pronostique des mutations *KRAS* exon 2 et *BRAF* V600E dans le cancer colique stade 3 est controversé, et peu étudié chez les patients avec une instabilité des microsatellites (MSI).

L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact pronostique de ces 2 mutations à partir d'une analyse poolée de 7 essais de phase III incluant des patients avec un cancer du côlon (CC) de stade 3 (base de données ACCENT/IDEA).

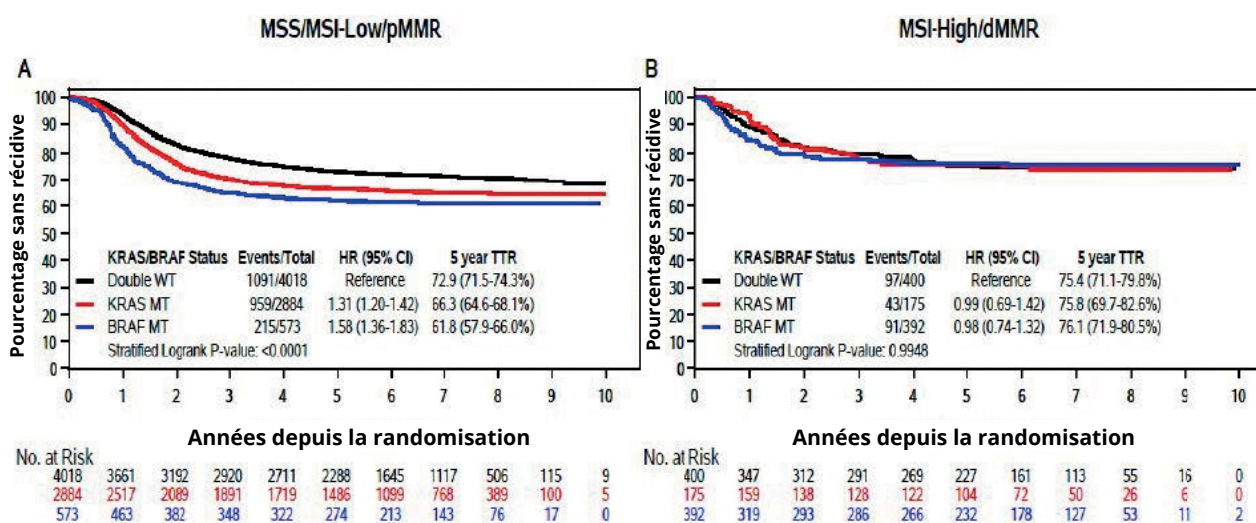
La population analysée était de 8 460 patients, dont n = 7 492 MSS et 968 MSI. Le taux de récurrence à 5 ans était de 30.3 % dans le groupe MSS et 24.1 % pour le

groupe MSI. Dans le groupe des patients avec tumeurs MSS, la survie sans récurrence (SSR), survie globale (SG) et survie après récurrence (SAR) étaient significativement plus courtes en cas de mutation *KRAS* exon 2 ou *BRAF* V600E (taux de SSR à 5 ans de 72,9 %, 66,3 % et 61,8 % pour les patients double sauvage, *KRAS* muté et *BRAF* mutés respectivement). Dans le groupe MSI, le pronostic est le même selon le statut mutationnel de *KRAS*/*BRAF* pour la SSR et la SG. En revanche, la SAR était plus courte pour les patients avec des tumeurs mutés *BRAF* V600E qu'ils soient MSS ou MSI par rapport aux

patients *KRAS* mutés ou double sauvage (HR = 2.87, p < 0.0001 et HR = 1.99, p = 0.001). Selon la mutation *KRAS* exon 2, les mutations *KRAS* G12C, G12D et G13D étaient associées à une SSR/SG et SAR plus courtes par rapport aux patients double sauvage.

Cette méta-analyse confirme la valeur pronostique des mutations *KRAS* exon 2 et *BRAF* V600E dans le cancer du côlon de stade 3 MSS. Dans les cancers du côlon de stade 3 MSI, seule la mutation *BRAF* V600E est associée à une diminution de la survie après récurrence.

### Taux de survie sans maladie



J. Taieb et al., ESMO® 2023, Abs.#5530



## Évolution de la détection de l'ADNtc en post-opératoire et valeur pronostique associée de la mutation *BRAF* V600E : résultats mis à jour de l'étude observationnelle GALAXY

E. Oki et al., ASCO® 2023, Abs.#3521

L'étude prospective Japonaise GALAXY a montré que la détection d'ADN tumoral circulant (ADNtc) à 1 mois post-opératoire d'un cancer colorectal (CCR) I-IV réséqué, reflet de la maladie résiduelle minimale, était associée à un risque élevé de récurrence (5). Les auteurs présentent ici les analyses actualisées. Sur les 2 083 patients inclus, 14 % (286) avaient un ADNtc post-opératoire détectable à 1 mois.

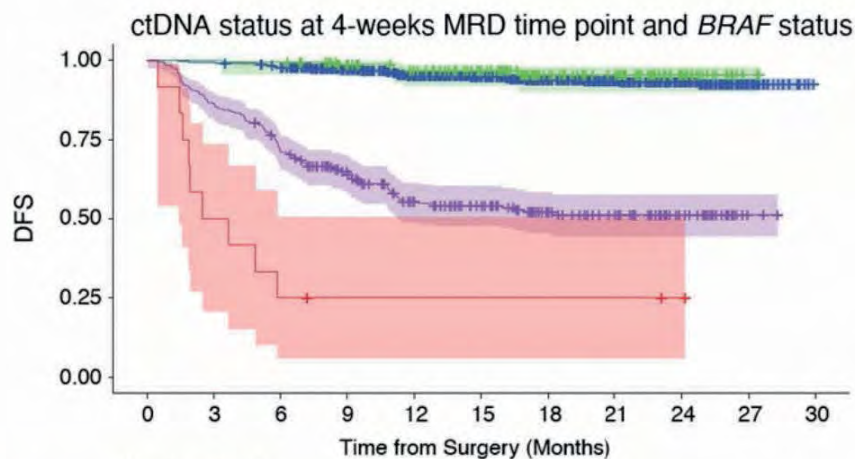
Après un suivi médian de 16,3 mois, les patients qui gardaient un ADNtc positif ou deve-

naient positif à 4 mois post-opératoire avaient une SSM plus courte par rapport aux patients avec une clairance de l'ADNtc ou qui restaient ADNtc - à 4 mois (SSM à 18 mois : 33,8 % vs 47,4 % vs 82,2 % vs 94,9 %,  $p < 0.0001$ ). La mutation *BRAF* V600E apportait une valeur pronostique supplémentaire par rapport à la détection de l'ADNtc avec une SSM similaire chez les patients avec un ADNtc - en post-opératoire qu'ils soient *BRAF* V600E mutés ou non (SSM à 18 mois  $\approx$  95 %), mais la présence de la mutation *BRAF* V600E aggra-

vait le pronostic des patients avec un ADNtc+ avec une SSM à 18 mois pour les patients *BRAF* V600E mutés et ADNtc+ à 25 % vs 52 % pour les patients *BRAF* sauvage et ADNtc+. Le délai médian entre la première détection de l'ADNtc et la rechute radiologique était de 4,7 mois.

Les patients avec un ADNtc positif en post-opératoire et une mutation *BRAF* V600E sont à très haut risque de récurrence. Le délai entre la positivité de l'ADNtc et la rechute radiologique est de 4-5 mois.

### Étude GALAXY



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
ctDNA negative <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	1561	1550	1521	1365	1167	947	654	440	208	35	0
ctDNA negative <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	157	157	156	144	130	105	76	62	23	2	0
ctDNA positive <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	269	231	192	152	109	90	59	47	26	2	0
ctDNA positive <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	12	6	3	2	2	2	2	2	1	0	0

Dynamics	ctDNA Negative <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	ctDNA Negative <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	ctDNA Positive <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	ctDNA Positive <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>
Events (n)	88/1561 (5.6%)	6/157 (3.8%)	121/269 (45%)	9/12 (75%)
18M - DFS	93.7 (92.2 - 94.9)	95.5 (90.1 - 98)	52 (45.4 - 58.2)	25 (6 - 50.5)
HR	Reference	0.65	11	35.1
95% CI	Not applicable	0.3 - 1.5	8.3 - 14.5	17.6 - 70
P	Not applicable	0.306	<0.001	<0.001

E. Oki et al., ASCO® 2023, Abs.#3521

## Utilisation en routine de l'ADN tumoral circulant lors de la surveillance après chirurgie d'un cancer colorectal

A. Dasari et al., ASCO® 2023, Abs.#3522

Plusieurs études ont démontré que la présence d'ADN tumoral circulant (ADNtc) en post opératoire d'une chirurgie de cancer colorectal (CCR) était le reflet de la maladie résiduelle minimale, avec un risque de récurrence élevé. Cette étude a pour objectif d'évaluer son utilité lors de la surveillance.

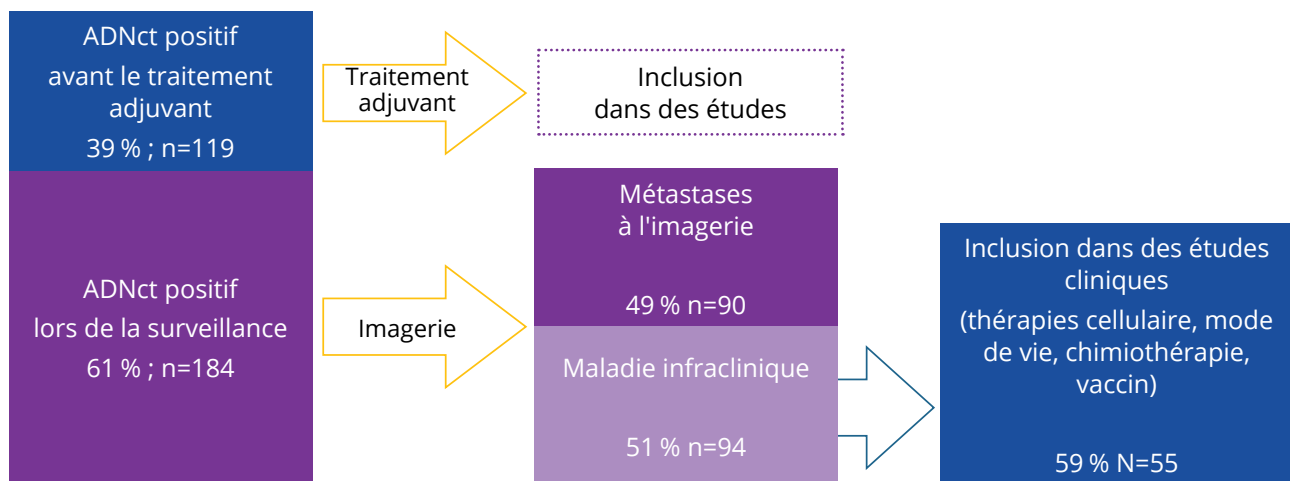
Il s'agit d'une étude mono-centrique au MD Anderson (Houston, Texas), dans le cadre de leur programme de recherche INTERCEPT. Les patients inclus avaient un CCR stade 2 à 4, traités par chirurgie +/- traitement pé-

ri-opératoire. Les patients étaient surveillés par des scanners et marqueurs tumoraux selon les recommandations locales, et l'ADNtc était recherché en post opératoire puis à chaque visite de surveillance.

Parmi les 1 049 patients analysés, l'ADNtc a été détecté chez 119 patients (11,3 %) avant le traitement adjuvant, et chez 184 (17,5 %) pendant la surveillance. Chez ces 184 patients avec un ADNtc détectable lors de la surveillance, 134 ont eu une surveillance d'imagerie standard et 73 des explorations supplémentaires (comme IRM, PET

scanner, nouveau scanner biopsie etc.) avec un diagnostic de récurrence radiologique dans 49 % des cas (n = 90). Les 94 autres patients, avec une maladie résiduelle infra-clinique, avaient des taux d'ADNtc sensiblement plus bas et une majorité (59 %) ont été inclus dans des essais cliniques.

La détection de l'ADNtc dans le suivi après chirurgie d'un cancer colorectal pourrait permettre d'adapter précocement la stratégie thérapeutique en cas de récurrence.



A. Dasari et al., ASCO® 2023, Abs.#3522

## Traitement adjuvant guidé par la biopsie liquide dans le cancer du côlon stade 2/3 : premiers résultats de l'étude PEGASUS

S. Lonardi et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA28

L'objectif de cette étude Italienne était de démontrer la faisabilité de l'utilisation de l'ADNtc pour adapter notre choix de traitement adjuvant après résection curative d'un CC stade 2 à haut risque/stade 3 (CAPOX 3 mois si ADNtc+ et capecitabine 6 mois si ADNtc-), de diminuer le risque de faux négatif par

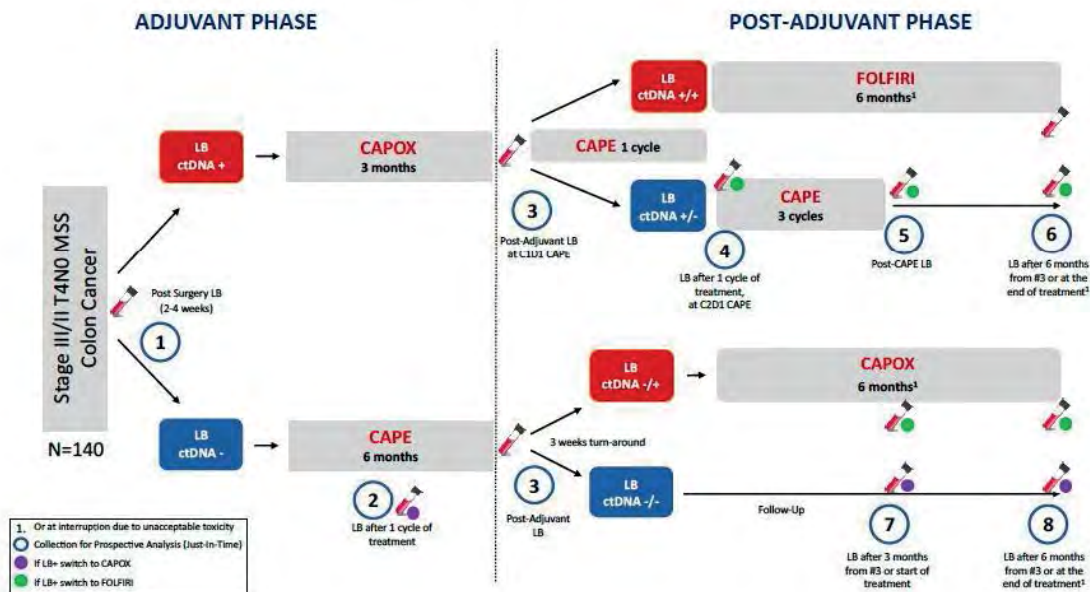
un 2<sup>e</sup> prélèvement, et d'explorer la faisabilité d'une intensification thérapeutique chez les patients avec un ADNtc+ en fin de chimiothérapie à base de capecitabine (capecitabine vers CAPOX ou CAPOX vers FOLFIRI).

135 patients ont été inclus, avec une médiane de suivi de 21,2 mois.

La détection d'ADNtc en post-opératoire (26 %) était associée à une diminution de la survie sans maladie (SSM) (HR = 4.37, p = 0.0003) en analyse multivariée, indépendamment du stade et du groupe à risque clinique.

Parmi les 100 patients avec un ADNtc- en post opératoire, 10 (10 %)

## Design de l'étude PEGASUS



S. Lonardi et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA2

ont eu une récurrence (= faux négatifs), surtout en cas de récurrence locale, péritonéale ou pulmonaire. Parmi les 35 patients avec un ADNtc+ en post opératoire, 12 (34 %) ont eu une récurrence, dont 8 alors que le dosage d'ADNtc, après le traitement par CAPOX, s'était né-

gativé. Parmi les 24 patients traités par FOLFIRI, 11 avaient une clairance de l'ADNtc après traitement. Aucun patient avec cette clairance de l'ADNtc sous FOLFIRI n'a récidivé à distance. Le taux de séroconversion après CAPOX ou FOLFIRI était de 40 %.

Pas de conclusion possible aux vues de l'effectif et du design de l'étude sur l'intérêt de l'utilisation de l'ADN tumoral circulant pour adapter le traitement adjuvant après chirurgie d'un cancer du côlon de stade 2 à haut risque/ stade 3. 10 % de patients avec une ADNtc- ont récidivé (faux négatifs).

## Cancer colique localisé et traitement adjuvant

### Intérêt de l'aspirine après traitement adjuvant d'un cancer du côlon de stade 3 ? Résultats de l'étude de phase III ASCOLT

J. Chia et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA29

À partir de données rétrospectives, l'aspirine serait en faveur d'un effet protecteur du cancer du côlon (CC), particulièrement dans le sous-groupe de tumeurs *PIK3CA* mutés.

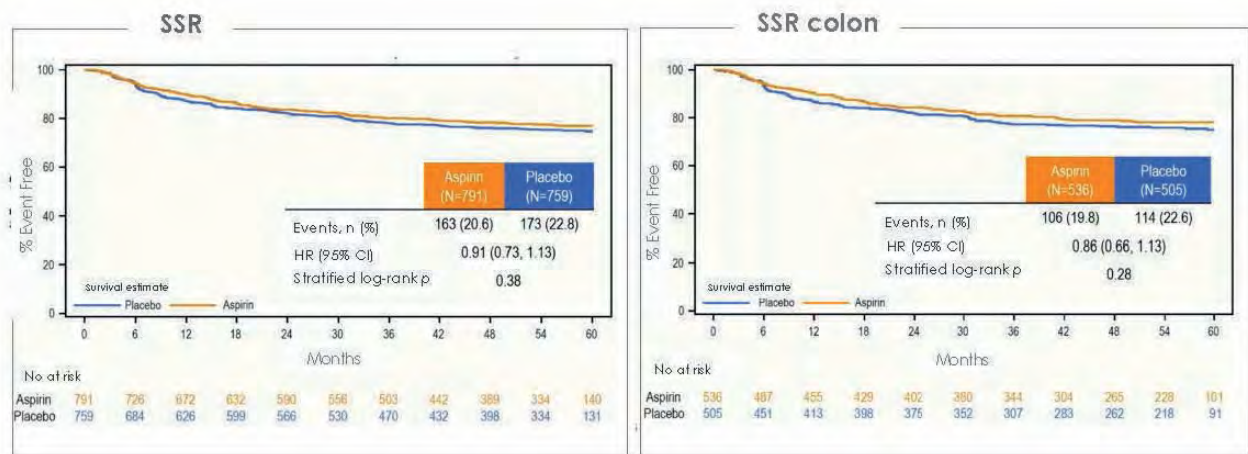
L'essai de phase III ASCOLT est le premier essai randomisé mené dans 12 pays asiatiques sur cette thématique. 1 587 patients avec un CC opéré ayant reçu au moins

3 mois de chimiothérapie adjuvante ont été randomisés en 1:1 pour recevoir de l'aspirine 200 mg/jour pendant 3 ans ou du placebo.

L'étude est négative avec, pour le critère de jugement principal, une absence de différence significative de survie sans maladie (SSM) entre le groupe aspirine et le groupe placebo (HR = 0.91 ; IC95 % 0.73-1.13, p = 0.38), ainsi qu'une ab-

sence de différence de survie globale. La prise d'aspirine n'était pas associée à une toxicité majorée.

Pas d'intérêt de la prise d'aspirine après chirurgie d'un cancer du côlon localisé dans la population globale. La question reste entière pour le sous-groupe moléculaire d'intérêt *PIK3CA* muté.



J. Chia et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA29

### Références du cancer colique localisé :

1. Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 19 janv 2023;JCO2200046.
2. Hu H, Huang M, Li Y, Wang Z, Wang X, Liu P, et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): A multicenter, randomized, phase 3 trial. *JCO*. juin 2022;40(16\_suppl):3500-3500.
3. Chalabi M *et al*: LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Ann Oncol* 33:S1389, 2022
4. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. FOXTROT Collaborative Group. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon : Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:1541-1552.
5. Kotani, D., Oki, E., Nakamura, Y. et al., Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* 29, 127–134 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02115-4>





# CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

Pr Frédéric DI FIORE – Dr David SEFRIOUI – CHU de Rouen

## CCRm non résécable : stratégies en L1 autour des biomarqueurs RAS/BRAF/MMR

### CCRm dMMR/MSI : analyse de survie globale de la KEYNOTE 177

Shiu et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA32 et Thierry T et al, NEJM 2020

La présence d'une instabilité des microsatellites (MSI) au sein des cellules tumorales a été identifiée comme un marqueur prédictif majeur de réponse à l'immunothérapie. En effet, le statut dMMR/MSI, lui-même secondaire à une inactivation des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (ou Mismatch Repair System ou MMR), se caractérise par la survenue de mutations sur l'ADN entraînant la synthèse de néo-antigènes avec *in fine* une accumulation importante de cellules immunitaires mais dont l'action est inhibée par les cellules tumorales sur des zones d'interactions ou check-point immunitaires. Depuis quelques années, il a été montré que l'utilisation d'inhibiteurs de ces check-point avec notamment des anti-PD(L)1 permettait de lever

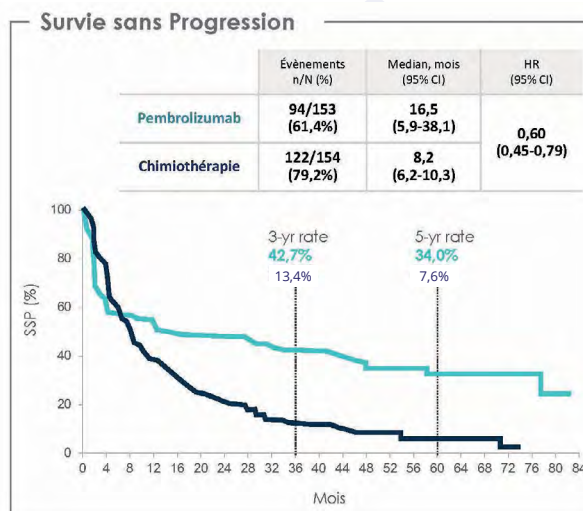
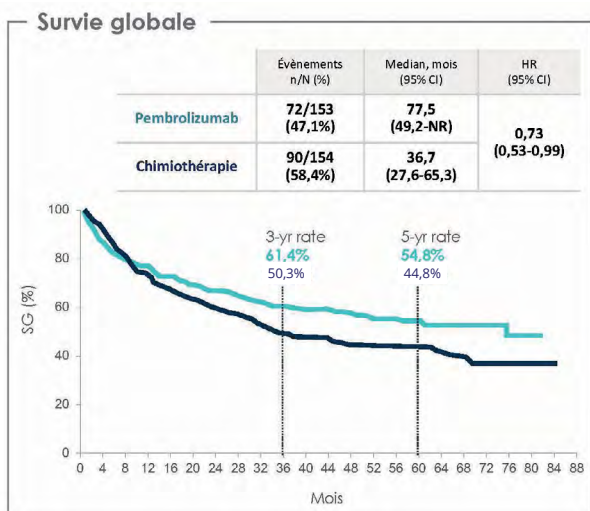
cette inhibition entraînant une efficacité anti-tumorale majeure dans le cancer colorectal métastatique dMMR/MSI (CCRm).

Dans ce contexte, l'étude KEYNOTE 177 avait comme objectif d'évaluer l'intérêt d'une immunothérapie par pembrolizumab (Pembro) chez les patients traités en L1 d'un CCRm dMMR/MSI (*N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2207). L'essai a randomisé 307 patients entre Pembro vs une chimiothérapie (CT) standard (folfox ou folfiri avec anti-EGFR ou BV). Les patients du bras contrôle pouvaient recevoir le Pembro en cross-over à progression. L'étude est positive sur son critère principal de survie sans progression (SSP), respectivement 16,5 mois vs 8,2 mois en faveur du bras Pembro.

Les données actualisées ont été présentées à l'ESMO 2023 montrant une amélioration significative de la survie globale (SG) à 5 ans dans le bras Pembro, respectivement 54,8 % vs 44,2 % (HR = 0,73 ; IC95 % 0,53-0,99) et ce en dépit du cross over, le bénéfice en SG étant observé dans l'ensemble des sous-groupes. Par ailleurs la durée médiane de la réponse chez les patients répondeurs était de 75,4 mois (2,3 – 80,1 mois).

Les données actualisées de la KEYNOTE 177 montrent un gain significatif en survie globale confirmant une nouvelle fois la nécessité de proposer impérativement ce traitement en L1 du CCRm dMMR/MSI.

### Keynote 177 : amélioration de la survie à 5 ans



Thierry T et al, NEJM 2020, Shiu et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA32

# RAS-BRAF et latéralité dans le CCRm avec métastase hépatique exclusives

Punt et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA27 et Bond et al., Lancet Oncol 2023

La phase III CAIRO 5 avait comme objectif d'évaluer 2 stratégies thérapeutiques selon la statut RAS-BRAF et la latéralité de la tumeur primitive. Une double randomisation était ainsi proposée, l'une en cas de tumeur de mauvais pronostic : RAS muté ou BRAF muté<sup>V600E</sup> et/ou colon droit avec une randomisation entre doublet + bevacizumab (BV) vs triplet + BV (bras A et B, n = 291) et l'autre pour les tumeurs RAS wt et BRAF wt et colon G avec une randomisation entre doublet + BV vs doublet + Panitumumab (Pani) (bras C et D, n = 236). L'ensemble des patients inclus présentaient des métastases hépatiques exclusives jugées non résecables en un temps par un panel d'expert, celui-ci devant également réévaluer tous les 2 mois la possibilité de résecabilité secondaire. La survie sans progression (SSP) était le critère principal de jugement.

## Concernant la comparaison doublet + BV vs triplet + BV chez les patients RASm ou BRAFm et/ou colon droit, les principaux résultats ont montré :

- Concernant les principales caractéristiques, 86 % des tumeurs étaient RASm, 7,5 % BRAFm et 41,5 % étaient de localisation coliques droites. Le nombre médian

de métastases était de 12 avec une maladie métastatique synchrone dans 88 % des cas et des lésions jugées potentiellement résecable dans 87 % des cas.

- L'étude est positive avec une augmentation significative de la SSP dans le bras triplet + BV par rapport au doublet + BV, respectivement médiane de 10,6 mois vs 9 mois (HR = 0,74, p = 0,02). Il était également observé une augmentation du taux de réponse objective (54 % vs 33 %, p = 0,0004) et du taux de résection secondaire R0/R1 (51 % vs 37 %, p = 0,013). Le taux de récurrence dans les 6 mois post résection/destruction était de 49 % dans le bras doublet BV et 39 % dans le bras triplet BV.

- Il n'y avait pas de différence en survie globale entre les 2 bras, médiane de 23,6 mois vs 24,1 mois (HR = 0,92, p = 0,52). En revanche, la SG des patients opérés était augmentée par rapport à ceux non opérés avec une médiane de 36 mois vs 16,1 mois dans le bras triplet + BV et de 39,3 mois vs 15,6 mois dans le bras doublet + BV, respectivement.

- Concernant la tolérance, il y avait une augmentation des effets secondaires de grade  $\geq 3$  dans le bras triplet + BV (76 % vs 59 %,

p < 0,01) notamment pour la neutropénie (40 % vs 13 %), la diarrhée (19 % vs 3 %) avec également 7 décès reliés au traitement dans ce groupe.

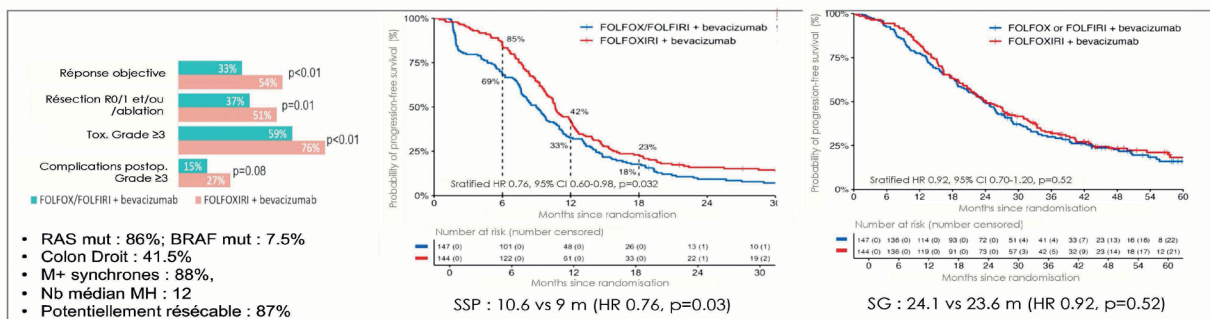
## Les bras C et D (doublet + BV vs doublet + Pani) ont été clos prématurément pour futilité et les principaux résultats ont montré :

- Concernant les principales caractéristiques, le nombre médian de métastases était également de 12, la maladie métastatique était synchrone dans 92 % des cas et potentiellement résecable dans 82 % des cas.

- L'étude est négative sans différence en SSP avec une médiane de 10,8 mois vs 10,4 mois (HR = 1,11, p = 0,46) entre le bras BV et le bras Pani. La SG était également similaire, respectivement 40,4 mois vs 38,3 mois (HR = 1,02, p = 0,89).

- En revanche, le taux de réponse objective était significativement augmenté dans le bras Pani, 80 % vs 53 % (p < 0,0001) mais sans augmentation de la résecabilité 2<sup>nd</sup> (58 % dans les 2 bras). Le taux de récurrence dans les 6 mois post résection/destruction était de 42 % dans le bras BV et 39 % dans le bras Pani.

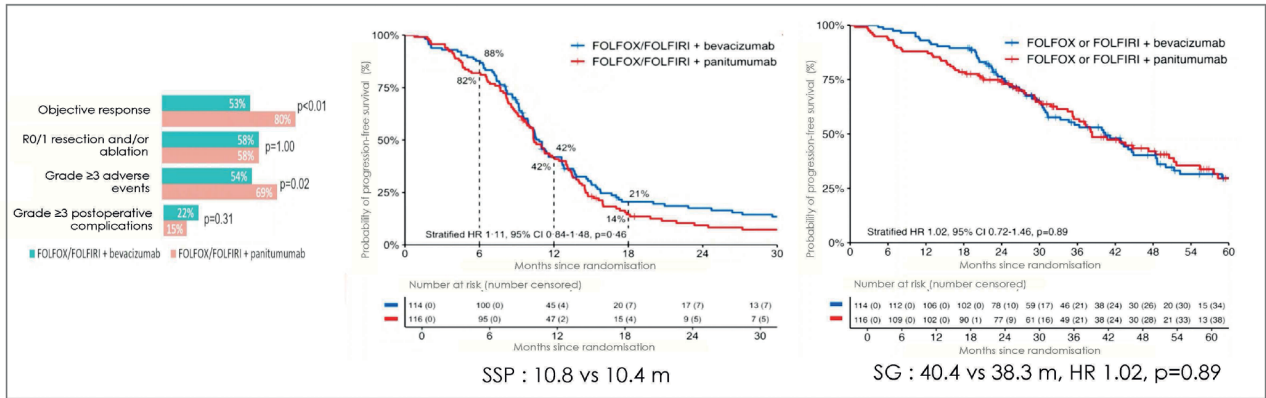
## Phase IIIR CAIRO5 : triplet + BV vs doublet + BV : RASm/BRAFm/C-colon D



- Différence en réponse objective, résection 2<sup>nd</sup> et SSP en faveur du triplet + beva
- Pas de différence en SG sur la population globale
- Amélioration de la survie pour les patients opérés vs non dans les 2 bras
  - ▶ 36 vs 16.1 mois bras triplet + beva; 39.3 vs 15.6 mois bras doublet BV

Bond et al., Lancet Oncol 2023 et Cornelis J. Punt et al., WCGI® 2023, Abs.#LBA27

## Phase IIIR CAIRO5 : doublet + BV ou antiEGFR : RAS/BRAF WT et colon G



- Différence en réponse objective en faveur du bras antiEGFR
- Pas de différence en SG et SSP doublet + BV vs doublet + Pani
- Amélioration de la survie pour les patients opérés vs non dans les 2 bras
  - ▶ 48.7 vs 25.3 mois bras doublet + beva; 57.6 vs 16.1 mois bras doublet + Pani

† Bond et al., Lancet Oncol 2023 et Cornelis J. Punt et al., WCGI® 2023, Abs.#LBA27

- La survie des patients opérés vs non opérés était significativement améliorée dans les 2 bras, médiane de 48,7 mois vs 25,3 mois dans le bras doublet + BV et de 57,6 mois vs 16,1 mois bras doublet + Pani.

- Concernant la tolérance, la toxicité de grade 3/4 était de 54 % dans le bras BV et 69 % dans le bras pani (p = 0,02). Les principales toxicités étaient la neutropénie (25 % vs 21 %, p = 0,44), cutanée (1 % vs 5 %, p < 0,0001), HTA (18 %

vs 7 %, p = 0,016), et la diarrhée (4 % vs 16 %, p = 0,0072). 4 décès reliés au traitement ont été observés, 1 dans le bras BV et 3 dans le bras anti-EGFR.

En résumé, pour le bras « mauvais pronostic » *RASm/BRAFm* et/ou colon droit, l'étude CAIRO5 est positive sur son critère de jugement principal et conforte le positionnement du triplet BV comme option possible en L1 du CCRm *RASm* ou *BRAFm* non résécable d'emblée et en particulier en cas de maladie métastatique hépatique dominante, et bien entendu chez les patients susceptibles de recevoir un schéma intensifié.

Pour la bras « bon pronostic » *RAS wt* et *BRAF wt* et colon G, l'étude est négative sans gain apparent de l'ajout du Pani par rapport au BV. De manière surprenante, le gain en réponse objective observé dans le bras Pani ne se traduit pas sur la résécabilité / destruction secondaire des métastases. À ce stade, ces résultats ne remettent pas en cause le positionnement des antiEGFR qui restent la première option à discuter en L1 du CCRm *RAS wt* et *BRAF wt* colon G non résécable, que la maladie soit limitée au foie ou non. Pour les patients avec un CCRm *RAS wt*, *BRAF wt* et colon droit, la question reste ouverte.



# CCRM avec métastases hépatiques opérées : étude PACHA 01- PRODIGE 43 testant la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) en adjuvant après chirurgie

Gelli M. et al., ASCO® 2023, Abs.#3515

L'étude PACHA est une phase II randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la CIAH vs la chimiothérapie classique en situation postopératoire chez les patients opérés d'au moins 4 métastases hépatiques pour un cancer colorectal métastatique (CCRM). Les patients étaient randomisés entre un bras standard mFOLFOX6 intraveineuse (bras IV) et un bras oxaliplatine IAH et LV5FU2 intra-veineux (bras IAH-IV) pendant 3 à 6 mois selon le choix de l'investigateur, avec un objectif d'une durée totale minimale de chimiothérapie périopératoire de 6 mois. Le cathéter IAH était posé par voie radiologique et le critère d'évaluation principal était la survie sans récurrence hépatique.

Un total de 99 patients a été inclus, soit 49 dans le bras IAH-IV et 50 dans le bras IV. Les principales caractéristiques entre le bras IAH-IV et le bras IV étaient : un âge médian 63 (56-69) et 65

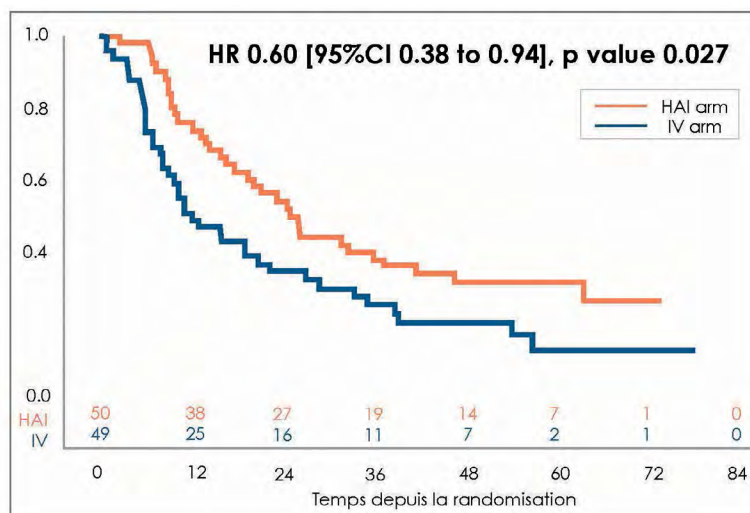
(54-66) ans ; une tumeur primitive opérée dans 78,5 % et 73 %, des métastases synchrones dans 80 % et 85,7 %, une résécabilité classe I dans 73,3 % et 89,1 %, un nombre médian de lésions de 5 (4-8) et 6 (5-8) et de 6 (4-6) cycles de chimiothérapie préopératoire dans les 2 groupes. L'étude a été interrompue prématurément devant un arrêt de la production du cathéter par le fabricant.

Sur la base d'un suivi médian de 56 mois, l'étude est positive avec une amélioration significative de la médiane de survie sans récurrence hépatique dans le bras IAH-IV, respectivement 25 mois vs 12 mois (HR = 0,60 ; p = 0,027). La survie sans récurrence et la survie globale étaient également numériquement plus importantes dans le bras IAH-IV (respectivement HR = 0,67 ; p = 0,073 et HR = 0,55 ; p = 0,056), ces différences n'étant pas significatives.

Concernant la réalisation de la séquence, 86 % et 78 % des patients ont reçu au moins 4 cycles dans les groupes IAH-IV et IV, respectivement. La toxicité était plus importante dans le bras IAH-IV avec des effets secondaires de grade 3-4 de 58 % vs 31 % dans le groupe IV (p = 0,01). Au total, 9 patients (18 %) ont présenté des complications liées aux IAH et aucun décès toxique n'a été observé dans les 2 groupes.

L'étude PACHA-01 est positive sur son objectif principal avec une réduction significative de la récurrence hépatique chez les patients traités par CIAH adjuvante après résection d'au moins 4 métastases. Si la technique est disponible et maîtrisée dans certains centres experts en France, une phase III est nécessaire afin de valider ces résultats.

## Objectif principal : amélioration de la survie sans rechute hépatique



Maximiliano Gelli et al., ASCO® 2023, Abs.#3515

## Trifluridine-tipiracil plus bevacizumab : le nouveau standard en L3 du CCRm

Prager G et al., NEJM 2023 et ASCO GI® 2023, Abs.#4 et ESMO® 2023, Abs.#613

Le trifluridine/tipiracil (FTD-TPI) est un analogue nucléosidique de la thymidine (trifluridine) couplé à un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (tipiracil) freinant la dégradation de la trifluridine. Depuis les résultats positifs de la phase III RECURSE (NEJM 2015), cette molécule est disponible chez les patients avec un CCRm prétraité (fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotecan, anti-VEGF et anti-EGFR, ou en cas de non-éligibilité à ces traitements).

Dans ce contexte, la phase III internationale SUNLIGHT avait comme objectif d'évaluer l'intérêt de l'ajout du bevacizumab (BV) au FTD-TPI chez les patients en progression après un maximum de deux lignes antérieures comprenant la fluoropyrimidine, l'oxaliplatine, l'irinotecan, un anti-VEGF et anti-EGFR pour les tumeurs RASwt. Les patients ont été randomisés en 1:1

entre un bras standard FTD-TPI vs un bras expérimental FTD-TPI + BV. Le critère principal était la survie globale (SG) avec un total de 246 patients inclus. Après la première communication des résultats à l'ASCO GI, l'étude a été publiée dans le NEJM.

En effet, l'étude est ainsi positive sur son critère de jugement avec une amélioration significative de la SG dans le bras FTD-TPI + BV, respectivement médiane de 10,8 mois vs 7,5 mois dans le bras FTD-TPI (HR = 0,61 ; p < 0,001).

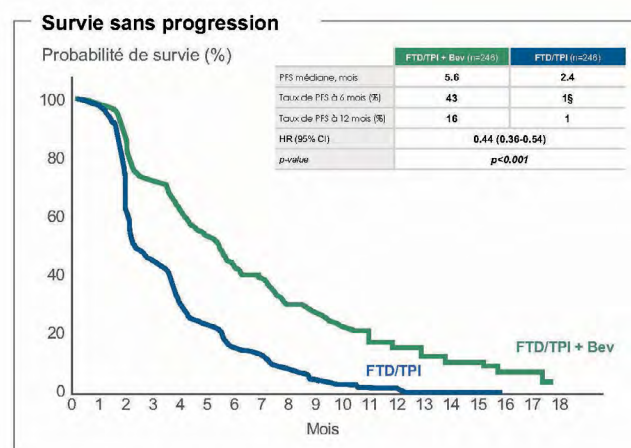
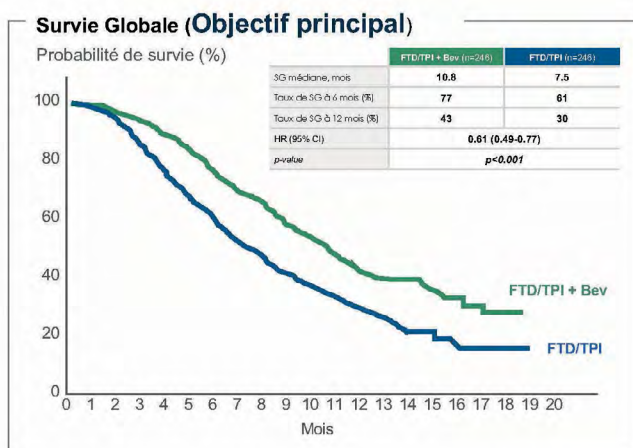
Les autres critères de jugement étaient également significativement améliorés dans le bras FTD-TPI + BV avec une médiane de survie sans progression de 5,6 mois vs 2,4 mois (HR = 0,44 ; p < 0,001) et un délai médian avant dégradation du score ECOG de 9,3 mois vs 6,3 mois (HR = 0,54). Enfin, lors du congrès ESMO, une analyse

post hoc sur l'effet des lignes antérieures suggère le maintien du bénéfice du FTD-TPI + BV quel que soit l'exposition antérieure à un anti-angiogénique avec notamment une médiane de SG de 9,36 mois vs 6,9 mois entre le bras FTD-TPI + BV et TPI seul (HR = 0,76) pour les patients traités en L1 et L2 par un anti-angiogénique.

Concernant la tolérance, les effets secondaires de grade 3 ont été observés chez 72,4 % des patients du bras FTD-TPI + BV dont les plus fréquents étaient, comme attendu, la neutropénie (43,1 %), l'anémie (6,1 %), l'asthénie (4,1 %) et l'HTA (7,7 %), sans aucun décès lié au traitement.

En résumé, SUNLIGHT est positive sur l'ensemble de ces critères de jugement et aura éclairée l'année 2023 avec un nouveau standard en L3 du CCRm.

### Phase III SUNLIGHT : étude positive (ASCO GI 2023 et NEJM 2023)



### FTD/TPI + Beva : nouveau standard en L3 du CCRm

Prager G et al., NEJM 2023 et Prager G. et al., ESMO® 2023, Abs.#613

## CCRM HER2+ et trastuzumab-deruxctecan : une nouvelle modalité d'inhibition

Singh Raghav K.P. et al., ASCO® 2023, Abs.#3501

La surexpression de HER2 (IHC 3+ ou IHC 2+ confirmée par hybridation *in situ*) est observée dans 2-3 % des tumeurs colorectales et a été rapportée comme un facteur de résistance aux anti-EGFR. Chez les patients lourdement prétraités pour un cancer colorectal métastatique (CCRM) HER2+ et *RASwt*, les résultats de phase II monobras ont montré que l'inhibition d'HER2 avec notamment l'association trastuzumab + lapatinib (HERACLES, Lancet Oncol 2016 ; 6 :738-746) ou trastuzumab + tucatinib (MOUNTAINEER, Lancet Oncol 2023 ; 5 :496-508) permettait d'obtenir des taux intéressants de réponse objective autour de 30-38 %.

Dans ce contexte, l'anticorps conjugué trastuzumab-deruxctecan (T-DXd) propose une nouvelle modalité d'inhibition d'HER2. Le T-DXd est une molécule couplant l'anticorps monoclonal trastuzumab à un cytotoxique (inhibiteur de topoisomérase), la fixation de l'anticorps sur sa cible antigénique cellulaire HER2 entraînant l'internalisation du complexe et la libération du cytotoxique et *in fine* une lyse cellulaire de la cellule cible

mais également des autres cellules (effet bystander).

Dans le CCRM prétraités, la phase II DESTINY-CRC01 a rapporté les premières données avec une activité antitumorale intéressante du T-DXd à la posologie de 6,4 mg/kg/3 semaines (Lancet Oncol 2021). Dans ce contexte, l'étude DESTINY-CRC02, présentée à l'ASCO 2023, est une phase II randomisée non comparative qui évaluait l'efficacité et la tolérance du T-DXd à la posologie de 5,4 mg/kg vs 6,4 mg/kg chez des patients prétraités pour un CCRM HER2+ (IHC3+ ou 2+/FISH+).

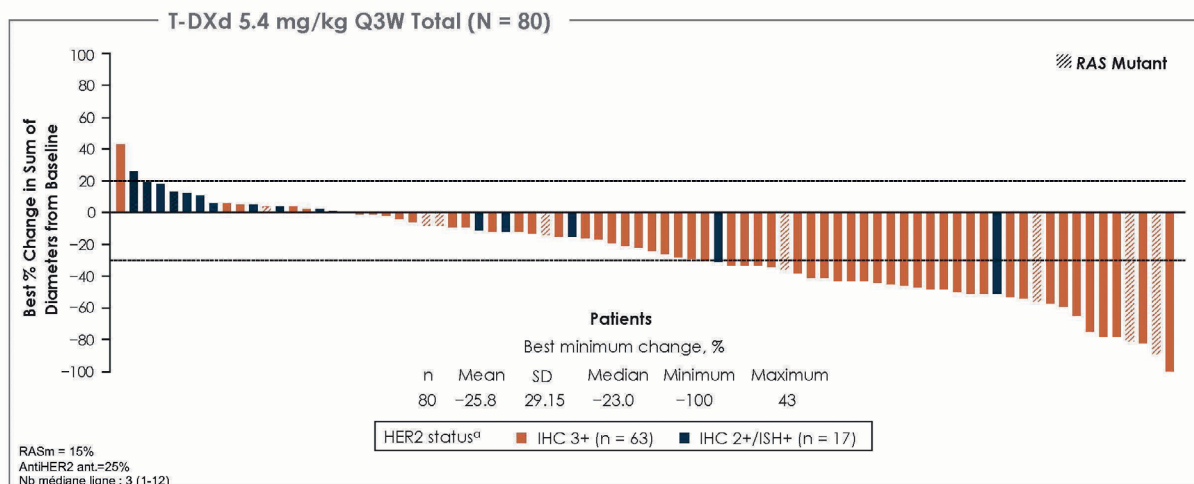
Au total, 80 patients ont été randomisés en 1:1 entre la dose 5,4 mg/kg (n = 40) vs 6,4 mg/kg (n = 40) toutes les 3 semaines. Lors d'une seconde étape de l'étude, 42 patients supplémentaires ont reçu du T-DXd à la dose de 5,4 mg/kg/3 semaines. Les patients étaient tous lourdement prétraités (3 à 4 lignes antérieures) dont 25 % avec anti HER2 et 17 % avec un tumeur RAS muté.

Les résultats ont montré un intérêt du dosage à 5,4 mg/kg vs 6,4 mg/kg avec un taux de réponse objective de 37,8 % vs 27,5 %. Le taux

d'effets secondaires grade 3/4 était plus élevé dans le bras 6,4 mg/kg que dans le bras 5,4 mg/kg, respectivement 59 % vs 49,4 % avec un taux de pneumopathie interstitielle également plus élevé 12,8 % vs 8,4 %, respectivement.

Concernant les autres résultats du bras 5,4 mg/kg, la réponse objective était de 46,9 % vs 5,6 % pour les tumeurs HER2 IHC3+ vs IHC2+/FISH+. La médiane de survie sans progression était de 5,8 mois et la médiane de survie globale de 13,4 mois. A noter que le taux de réponse objective était 28,6 % en cas de tumeur RAS muté.

Le T-DXd confirme son intérêt avec une activité antitumorale prometteuse dans le traitement du CCRM réfractaire HER2+ avec un profil de tolérance et une efficacité numériquement meilleure à la posologie de 5,4 mg/kg/3 semaine. Si l'accès à cette molécule n'est pas encore possible dans le CCRM, ces données renforcent l'intérêt de disposer du statut HER2 chez nos patients afin de discuter la possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique ou à défaut un traitement *via* la RCP moléculaire.



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

# CCRM KRAS<sup>G12C</sup> : la confirmation

Pietrantonio et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA10, NEJM 2023

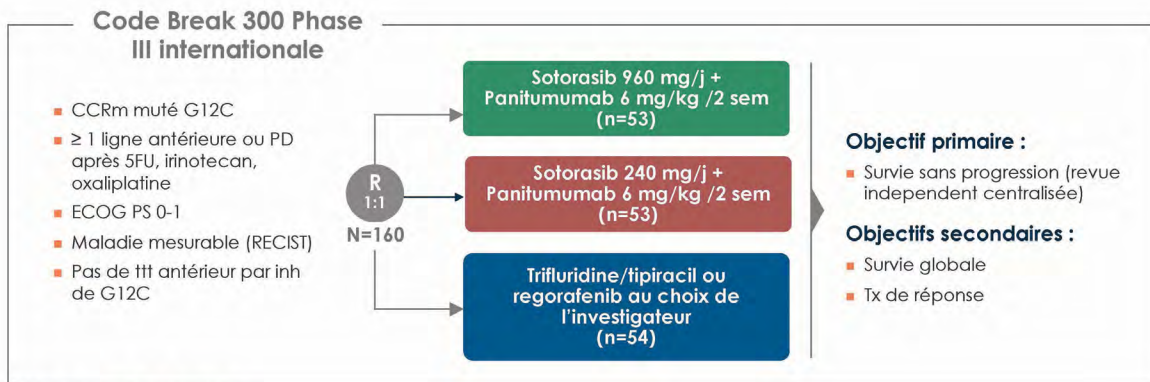
Les gènes RAS codent une protéine de type GTPase impliquée dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et la survie cellulaire. Ces mutations sont retrouvées dans environ 50 % des CCR et sont prédictives d'une résistance aux anti-EGFR au stade métastatique sans inhibiteur spécifique disponible jusqu'ici. Environ 33 % des mutations sont situées sur le codon 12 avec 3-4 % de mutation KRAS<sup>G12C</sup> (glycine 12 vers cystéine ou G12C). À l'échelle cellulaire, ces mutations induisent une activité oncogénique avec blocage de la protéine en mode « ON » sous sa forme active GTP, entraînant la prolifération cellulaire de façon indépendante des voies de régulation.

Depuis peu, une nouvelle stratégie visant les tumeurs KRAS<sup>G12C</sup> est intensivement développée. Cette approche repose sur l'utilisation de

molécules inhibitrices qui lient de manière covalente et irréversible la protéine KRAS<sup>G12C</sup> la bloquant dans sa forme inactive GDP. Cette voie thérapeutique est actuellement en plein essor avec des résultats très prometteurs d'études de phases Ib/II avec les 2 inhibiteurs (adagrasib et sotorasib) actuellement testés dans le CCRM (*J Clin Oncol* 2022 ; 40 :2530-2538 ; *NEJM* 2023 ; 388 :44-54 ; *Lancet Oncol* 2022 ; 23 :115-124).

Dans ce contexte, CodeBreak 300 est la première phase III testant un inhibiteur (Sotorasib) dans le CCRM. Dans cette étude, les patients prétraités pour un CCRM avec mutation KRAS<sup>G12C</sup> ont été randomisés entre un bras standard laissé au choix de l'investigateurs (FTD-TPI ou regorafenib) et 2 bras expérimentaux avec du sotorasib (soto) à la dose de 960 mg/jour ou 240 mg/jour associé au panitumu-

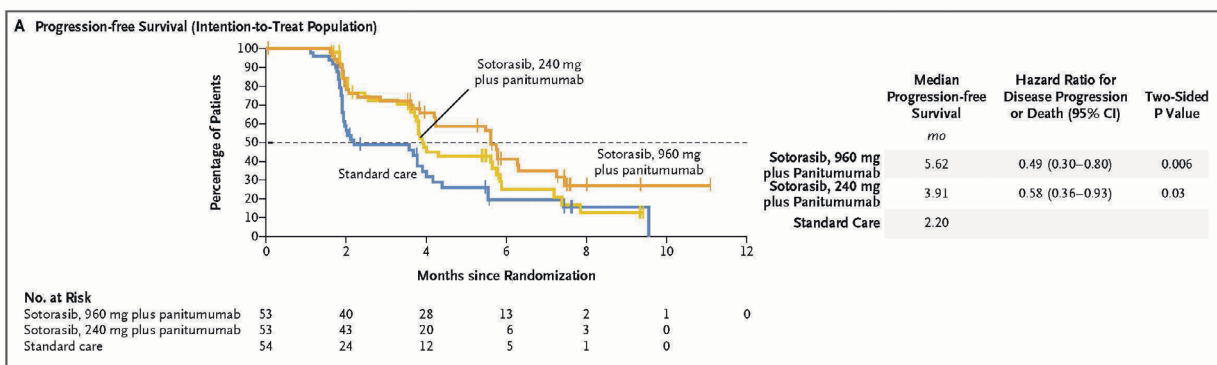
mab (pani). Le critère de jugement principal était la survie sans progression en revue centralisée. Au total, 110 patients ont été inclus, 54 dans le bras standard, 53 dans le bras pani + soto 960 mg/j et 53 dans le bras pani + soto 240 mg/j. Sur la base d'un suivi médian de 7,8 mois, l'étude est positive sur son critère de jugement principal. La SSP médiane était ainsi de 5,6 mois et de 3,9 mois dans les bras soto 960 mg/j + pani et soto 240mg/j + pani vs 2,2 mois dans le bras standard, soit un HR = 0,49 (p = 0,006) et HR = 0,58 (p = 0,03), respectivement. Le taux de réponse objective était également significativement augmenté dans le bras soto 960 mg/j par rapport aux 2 autres bras, respectivement 26,4 % vs 5,7 % vs 0 %. Avec un taux d'événements de 35 % environ, il n'y avait pas de différence en survie globale entre les 3 groupes.



**Facteur de stratification**

- Antiangiogénique antérieur ou non, temps depuis le diagnostic (≥ ou < 18 mois), PS (0 vs 1-2)

F. Pietrantonio et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA10 and NEJM 2023



F. Pietrantonio et al., ESMO® 2023, Abs.#LBA10 and NEJM 2023

- Taux de RO 26 vs 6 vs 0%
- Taux de contrôle 72 vs 68 vs 46%

Concernant la tolérance, des effets indésirables de grade 3 ou plus, sont survenus chez 35,8 % des patients du groupe soto 960 mg/j.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient les rashes (28,3 % dont 5,7 % de grade 3), l'hypomagnésémie (28,3 % dont 5,7 % de

grade 3 ou +) et la dermatite acnéiforme (22,6 % avec 11,3 % de grade 3 ou +). Aucun décès toxique a été observé.

En résumé, l'étude est positive et positionne cette association comme traitement de référence dans le CCRm RASG12C. Si nous n'avons pas encore accès au sotorasib, le type de mutation RAS doit figurer pour tous nos patients afin de discuter de l'orientation vers un essai thérapeutique ou bien de l'accès compassionnel de l'adagrasib en cas de CCRmG12C.

## CANCER DU CANAL ANAL

Dr Juliette Boileve – Pr Yann Touchefeu – CHU Nantes

### Résultats prometteurs dans le cancer anal récidivant et/ou métastatique : étude PEVOsq

C. Coutzac et al., ESMO® 2023, Abs.#2192

Il n'existe pas de traitement standard au-delà de la première ligne dans le carcinome épidermoïde du canal anal. Les anti-PD-1 ont montré une activité anti-tumorale chez les patients ayant un carcinome épidermoïde du canal anal avancé, même si le taux de réponse est modéré. Des données précliniques ont suggéré que le vorinostat, un inhibiteur de l'HDAC (histone désacétylase), pourrait améliorer l'efficacité de l'immunothérapie.

L'étude PEVOsq est une étude basket de phase II, en ouvert, non

randomisée, multicentrique évaluant l'association pembrolizumab + vorinostat. L'objectif principal était le taux de réponse objective (RO). L'étude a inclus 29 patients avec un carcinome épidermoïde du canal anal (sur 111 patients au total). La médiane du nombre de lignes antérieures était de 2 pour les patients avec un cancer du canal anal.

Le taux de RO était de 31 %, la médiane de survie sans progression de 5,8 mois et la médiane de survie globale de 18,8 mois. Le vorinostat

a été arrêté pour 44 % des patients pour toxicité, et la dose réduite pour 79 % des patients, en raison de troubles digestifs, d'une toxicité hématologique ou d'une fatigue.

En résumé, l'étude PEVOsq a montré une activité anti-tumorale prometteuse de l'association pembrolizumab et vorinostat dans le carcinome épidermoïde avancé et/ou métastatique, chez des patients déjà lourdement prétraités. Premiers résultats prometteurs à confirmer.





# NEOPLASIES NEUROENDOCRINES

Dr Laura GERARD – Pr Thomas WALTER – Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon

## Le cabozantinib, une nouvelle option dans les tumeurs neuroendocrines (TNE)

Chan J, ESMO® 2023, Abs.#7230

Jusqu'à ce congrès de l'ESMO 2023, le seul remboursement en France concernant les inhibiteurs tyrosine kinase (ITK) dans les TNE, concernait les primitifs pancréatiques avec le sunitinib<sup>1</sup>. Le surufatinib apporte un gain dans l'ensemble des TNE gastroentéropancréatiques (GEP) vs placebo, mais n'est disponible qu'en Chine<sup>2,3</sup>.

Chan et al. a présenté les résultats de l'étude CABINET, qui a évalué le cabozantinib (inhibiteur de VEGFR, cMET, AXL et RET ; à la dose de 60 mg par jour) vs placebo chez des patients avec une TNE pancréatique (pNET) ou extra pancréatique (epNET). Il s'agissait de deux études de phase III distinctes avec une randomisation 2:1 en faveur du cabozantinib. L'objec-

tif principal était la survie sans progression (SSP).

• Les 93 patients inclus avec une pNET, étaient multi-traités : chimiothérapie (68 %), évérolimus (82 %) et sunitinib (29 %). Dans le bras cabozantinib, on retrouvait 23 % de G1, 63 % de G2 et 10 % de G3. La SSP était significativement augmentée sous cabozantinib, 11,4 mois vs 3 mois (HR = 0.27). Une réponse objective était obtenue chez 18 % des patients sous cabozantinib et 6 % sous placebo. Cependant, le bénéfice dans le sous-groupe de patients, qui avait été préalablement exposé au sunitinib, n'a pas été précisé ne permettant pas d'apprécier la performance d'un rechallenge avec une ITK de deuxième génération dans cette situation.

• 197 patients avec une epNET étaient inclus. Le primitif était gastro-intestinal dans 50 % des cas et pulmonaire dans 21 % des cas. Dans le bras cabozantinib, on retrouvait 27 % de G1, 63 % G2 et 6 % G3. La SSP était également significativement améliorée sous cabozantinib, 8,3 mois vs 3,2 mois (HR = 0.45). Une réponse objective était obtenue chez 4 % des patients sous cabozantinib et 1 % sous placebo.

Le cabozantinib pourrait devenir le premier ITK disponible en France pour les TNE gastrointestinales et thoraciques. Dans les pNET, il devrait constituer une nouvelle option thérapeutique.

### Survie sans progression dans les deux études de phase III

#### epNET Cohort: Progression-Free Survival (Local Review)



Stratified HR = 0.45  
(95% CI: 0.30 – 0.66)  
log-rank p<0.0001

Median PFS:  
Cabozantinib = 8.3 months  
Placebo = 3.2 months

Median follow-up: 13.9 months

#### pNET Cohort: Progression-Free Survival (Local Review)



Stratified HR = 0.27  
(95% CI: 0.14 – 0.49)  
log-rank p<0.0001

Median PFS:  
Cabozantinib = 11.4 months  
Placebo = 3.0 months

Median follow-up: 16.7 months

## MGMT : la biologie moléculaire pour choisir la chimiothérapie des TNE

Walter T, ESMO® 2023, Late-Breaking Abs.#7230

Les agents alkylants (ALKY, temozolomide, dacarbazine et streptozotocine) et l'oxaliplatine (Ox) sont les principales chimiothérapies utilisées pour les tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées. Une déficience (d) en O<sup>6</sup>-Méthyl-guanine-ADN MéthylTransférase (MGMT) pourrait être un facteur prédictif de la réponse aux ALKY<sup>4</sup>.

Walter et al. ont présenté l'étude MGMT-NET, phase II randomisant 109 patients ayant une TNE pancréatique (52 % de la population), thoracique (36 %) ou de primitif inconnu (12 %), en fonction du statut MGMT, entre une chimiothérapie de type ALKY (temozolomide-capécitabine ou LV5FU2-dacarbazine essentiellement) ou à

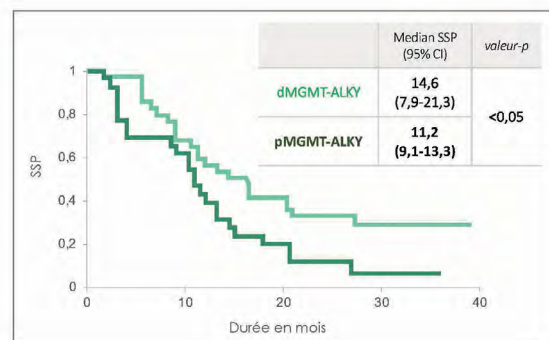
base d'oxaliplatine (GEMOX dans 81 % des cas). Le statut MGMT a été évalué par méthylation selon la technique de pyroséquençage couplée à une analyse en immunohistochimie. L'objectif principal était de démontrer une amélioration du taux de réponse objective (RO) évaluée selon les critères RECIST-v1.1 à 3 mois, de 15 % pour les TNE avec une MGMT persistante (pMGMT) et à 50 % dans les TNE-dMGMT sous ALKY. L'objectif principal n'a pas été atteint, avec un taux de RO à 3 mois de 29,4 % pour les TNE-dMGMT vs 8 % pour les TNE-pMGMT traitées par ALKY. En revanche, l'ensemble des objectifs secondaires étaient atteints, avec un taux de RO de 52,9 % pour

les TNE-dMGMT contre 11,5 % pour les TNE-pMGMT et une SSP de 14,6 vs 11,2 respectivement. À l'inverse, il n'y avait pas d'impact du statut MGMT sur le taux de RO la SSP et la survie globale chez les patients traités par Ox (en défaveur d'un impact pronostique du statut MGMT).

En cas de nécessité d'une fonte tumorale (patient symptomatique ou en néoadjuvant), un ALKY permet un taux de réponse objective élevé dans les TNE-dMGMT. Une chimiothérapie Ox (GEMOX principalement) donne des résultats intéressants dans les TNE-pMGMT notamment en cas de primitif thoracique.

### Survie sans progression et survie globale selon le statut MGMT

	TIT à base d'ALKYLANT	
	Proficient MGMT	Deficient MGMT
Nombre de patients	<b>26</b>	<b>34</b>
- Pancréas	10	20
- Thoracique/Inconnu	12/4	11/3
Tx de réponse Objective à 3 mois, n (%)	<b>2 (8,0)</b>	<b>10 (29,4)</b> p<0,05
Meilleure réponse objective, n (%)	<b>3 (11,5)</b>	<b>18 (52,9)</b> p<0,05



## L'utilisation d'un bras synthétique pour réduire le nombre de patients à inclure dans les essais randomisés

Hadoux J, ESMO® 2023, Abs.#3433

L'étude BEVANEC-Prodige41, phase II randomisée non comparative (FOLFIRI +/- bevacizumab) a été publiée début 2023. Cette étude a inclus, sur 5 ans, 126 patients ayant un carcinome neuroendocrine peu différencié gastro-entéropancréatique avec indication de chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne après échec du platine-étoposide.

L'étude n'a pas montré de gain à l'ajout du bevacizumab mais a placé le FOLFIRI comme traitement de référence en 2<sup>nde</sup> ligne dans cette situation rare (maladie rare, accès à la 2<sup>nde</sup> ligne dans moins de 50 % des cas). L'idée de REWENEC était de savoir si l'on pouvait obtenir des résultats similaires à BEVANEC en utilisant un bras contrôle ex-

terne traité par FOLFIRI, sans randomisation de patients (ou très peu), permettant une économie de temps, d'argent et l'inclusion de moins de patients.

Pour cela, deux bases de données (RBNEC-GTE et CEPD-FFCD) nationales prospectives et rétrospectives ont été utilisées. Il a été montré que les populations de

ces cohortes étaient très proches de celles de BEVANEC. Ce travail de validation méthodologique montre que le bras contrôle prospectif de BEVANEC aurait pu être remplacé par un bras contrôle externe (constitué de données d'études antérieures), avec des résultats similaires (cf. tableau), en maîtrisant même mieux les facteurs pronostiques confondants.

L'objectif est dorénavant de développer un essai prospectif avec bras contrôle hybride. Ainsi, le projet REWENEC-01 évaluant FOLFIRI vs FOLFIRI + immunothérapie a été déposé au PHRCK 2023 et vise à évaluer un algorithme de randomisation (développé par la FFCD) adapté à la constitution de ce bras hybride (ratio 4:1). Ainsi, pour une étude de phase II randomisée 1:1 nécessitant 61 patients dans chaque bras, il ne faudrait inclure que 77 patients au total : 61 dans le bras expérimental + 16 dans le bras contrôle, tandis que 48 autres patients issus des bases de données seront « réinjectés » dans ce bras contrôle.

	FOLFIRI-Beva de BEVANEC	FOLFIRI de BEVANEC	FOLFIRI du bras externe
<b>Survie Globale [95%CI] (%)</b>			
<b>6 mois</b>	<b>60.5[49.7 ;73.5]</b>	<b>56.6[45.1;71.0]</b>	<b>55.5[44.6;69.0]</b>
<b>12 mois</b>	<b>32.4[22.6 ;46.5]</b>	<b>29.6[19.5;44.9]</b>	<b>30.3[20.9 ;44.0]</b>
<b>18 mois</b>	15.9[8.7;29.0]	20.0[11.3;35.4]	19.0[11.4 ;31.7]
<b>Médiane</b>	8.9[5.9 ;11.4]	6.6[4.9;11.5]	6.9[ 5.85 ;9.0]

## TUMEUR STROMALE GASTRO-INTESTINALE : brèves de l'ESMO 2023

Il n'a pas été sélectionné de communication orale sur les GIST, mais voici les principaux messages concernant les GIST communiqués lors de la « Mini-Oral Session » sur les sarcomes :

- *Abstract 1915MO, D Van de Wal.* Nos patients sous inhibiteur tyrosine kinases (ITK) sont plus souvent anxieux, déprimés, et avec une peur du futur, que les patients avec GIST non traités par ITK (mais sûrement pas au même stade de leur maladie également). Ces symptômes sont associés à une moins bonne qualité de vie, et doivent être pris en charge dans notre pratique.

- L'association ITK anti-angiogénique (régorafenib) avec une im-

munothérapie (avelumab 10 mg) a été évalué en France chez 50 patients (essai REGOMUNE, *Abstract 1920MO, S Cousin*). Un total de 57 % n'ont pas de progression à 6 mois, plus souvent en cas de primitif gastrique et à priori sans lien avec le type de mutation. Certains patients pourraient bénéficier d'un contrôle à très long terme de cette combinaison, mais il faut l'évaluer sur des études comparatives vs ITK seul.

- Des essais de phase I ont été présentés dans les GIST : a) testant un nouvel ITK ciblant KIT/PDGFRa (le NB003, *Abstract 1916MO, P Chi*), ou b) une association pimitespib (HSP90 inhibitor) - imatinib (*Abstract 1917MO, Y Naito*). Ces traite-

ments vont poursuivre leur développement.

- Enfin, une nouvelle étude sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) (*Abstract 1918MO, RF Bleckman*) montre son intérêt pour évaluer la réponse aux traitements sous ITK (bonne corrélation avec l'évolution des critères radiologiques, et de manière plutôt plus précoce). Pourra-t-on prochainement diminuer la fréquence de nos scanners pour limiter la dose de radiation cumulative ? Par ailleurs, l'ADNtc permet de suivre l'évolution des mutations tumorales sous traitement pour mieux cibler l'ITK dans les lignes métastatiques ultérieures.

### Références des neoplasies neuroendocrine :

1. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364:501-13, 2011
2. Xu J, Shen L, Bai C, et al: Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-

- bo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21:1489-1499, 2020
3. Xu J, Shen L, Zhou Z, et al: Sunitinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21:1500-1512, 2020

4. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, et al: A Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients with Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol*:101200JCO2201013, 2022



# **ESSAIS CLINIQUES et COHORTES**

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



# Liste des essais de la FFCD :

 *En projet*

 *En cours d'inclusions*

 *En cours de suivi (inclusions closes)*

TITRE DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)	INFOS CENTRES
<b>Oesophage</b>			
<p><b>PRODIGE 32 - ESOSTRATE</b></p> <p>Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie. Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III</p> <p><i>Attention : arrêt prématuré par manque de recrutement</i></p> <p>Coordonnateur : Dr A.DROUILLARD Co-coordonnateurs : Pr G.PIESSSEN - Pr E.DEUTSCH</p>	DIJON CHU	<p>Enregistrements : 228 (188) Avancement : 74 % Rythme : 2.7 inc./mois</p> <p>Randomisations : 114 (58) Avancement : 50 % Rythme : 0.8 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 47 Ouverts : 43 Actifs : 35</p>
<p><b>PRODIGE 62 - OESIRI</b></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'œsophage épidermoïde métastatique ou localement avancé</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Pr J.DESRAME - Pr A.ADENIS</p>	FFCD	<p>106 (106)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 2.0 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 67 Ouverts : 63 Actifs : 43</p>
<b>Estomac</b>			
<p><b>PRODIGE 51 - GASTFOX</b></p> <p>Essai de phase III randomisé évaluant le FOLFOX seul ou avec docétaxel (TFOX) en 1ère ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes œso-gastriques localement avancés ou métastatiques</p> <p>Coordonnateur : Pr A.ZAANAN Co-coordonnateurs : Pr C.LOUVET - Dr E.SAMALIN</p>	FFCD	<p>506 (506)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 6.6 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 129 Ouverts : 126 Actifs : 96</p>
<p><b>PRODIGE 55 - SOCRATE</b></p> <p>SecOnde ligne de Chimiothérapie avec RAMucirumab +/- pacliTaxel chez le sujet âgE avec un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique</p> <p>Coordonnateur : Pr A.LIEVRE Co-coordonnateurs : Dr E.FRANCOIS - Pr C.LOUVET</p>	FFCD	<p>112 (112)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 2.1 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 94 Ouverts : 81 Actifs : 48</p>

<p><b>PRODIGE 59 - DURIGAST</b></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 œso-gastrique avancé</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Pr C.LOUVET - Dr F.EL HAJBI</p>	FFCD	107 (107)  Avancement : 100% Rythme : 4.8 rando./mois	Inscrits : 74 Ouverts : 73 Actifs : 37
<b>Intestin grêle</b>			
<p><b>COHORTE BALLAD</b></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	100 (32)  Avancement : 32% Rythme : 0.4 inc./mois	Inscrits : 54 Ouverts : 40 Actifs : 12
<p><b>PRODIGE 33 - BALLAD</b></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	100 (88)  Avancement : 88% Rythme : 0.9 rando./mois	Inscrits : 54 Ouverts : 47 Actifs : 33
<p><b>PRODIGE 86 - FOLFIRINOX SBA</b></p> <p>mFOLFIRINOX SBA - Essai de phase II randomisé évaluant le FOLFIRINOX modifié et le FOLFOX dans le traitement des adénocarcinomes de l'intestin grêle localement avancé ou métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateurs : Pr S.MANFREDI</p>	DIJON CHU	130 (NA)  Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
<b>Côlon néo adjuvant</b>			
<p><b>FFCD 2006 - NEORAF</b></p> <p>Randomized, multicenter, open-label, pilot study, evaluating the combination of encorafenib, cetuximab +/- binimetinib in a neoadjuvant setting in patients with localized colorectal cancer with the BRAFV600E mutation</p> <p>Coordonnateur : Dr C.GALLOIS Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB</p>	FFCD	30 (1)  Avancement : 3% Rythme : 0.1 inc./mois	Inscrits : 14 Ouverts : 13 Actifs : 1

FFCD 2206 - NEOHER2-FOXTROT 6  A multi-centre, bi-national, open-label, pilot trial, evaluating the combination tucatinib and trastuzumab in a neoadjuvant setting in patients with localized HER2-positive colon cancer  Coordonnateur : Dr C.GALLOIS Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB	FFCD	18 (NA)  Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
PRODIGE 87 - FOXTROT II FRANCE  Définir et personnaliser la place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers coliques localement avancés mais résécables pour les personnes âgées de 70 ans ou plus  Coordonnateur : Pr N.CHRISTOU Co-coordonnateurs : Pr C.LEPAGE	DIJON CHU	150 (NA)  Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : 62 Ouverts : NA Actifs : NA
<b>Colorectal adjuvant</b>			
PRODIGE 34 - ADAGE  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  Coordonnateur : Pr T.APARICIO Co-coordonnateurs : Dr E.FRANCOIS - Dr M.VAN DEN EYNDE - Dr E.CAROLA	FFCD	982 (956)  Avancement : 97% Rythme : 9.0 rando./mois	Inscrits : 165 Ouverts : 151 Actifs : 115
PRODIGE 50 - ASPIK / COHORTE - CLACCIC  Etude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K.  <b>Attention : arrêt prématuré à 50% des inclusions</b>  Coordonnateur : Pr P.MICHEL Co-coordonnateurs : Pr T.ANDRE - Dr V.BOIGE	ROUEN CHU	Enregistrements : 1800 (775) Avancement : 43% Rythme : 13.4 inc./mois  Randomisations : 264 (133) Avancement : 50% Rythme : 2.3 rando./mois	Inscrits : 116 Ouverts : 101 Actifs : 78
PRODIGE 70 - CIRCULATE  Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant  Coordonnateur : Pr J.TAIEB Co-coordonnateurs : Pr T.ANDRE - Pr L.BENHAIM	DIJON CHU	Enregistrements : 2746 (995) Avancement : 36% Rythme : 21.3 inc./mois  Randomisations avec suivi dans le cadre de l'essai (Bras A et B) : 554 (270) Avancement : 49% Rythme : 5.78 rando./mois	Inscrits : 126 Ouverts : 117 Actifs : 92

<p>PRODIGE 88 - CIRCULATE PAC</p> <p>Etude de phase III multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité d'un traitement chez les patients avec ADN tumoral circulant après chirurgie et chimiothérapie adjuvante pour un cancer colorectal de stade III</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB</p>	<p>DIJON CHU</p>	<p>249 (NA)</p> <p>Avancement : NA Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA</p>
<p>PRODIGE S8 - DONEPEZOX</p> <p>Evaluation de l'efficacité du donépézil dans le traitement des neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine</p> <p><b>Attention : Arrêt prématuré, le nombre de patient évaluable a été atteint</b></p> <p>Coordonnateur : Pr D.PEZET Co-coordonnateurs : Dr M.HELION</p>	<p>CLERMONT-FERRAND CHU</p>	<p>100 (66)</p> <p>Avancement : 66% Rythme : 3.6 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 31 Ouverts : 31 Actifs : 21</p>
<b>Colorectal métastatique</b>			
<p>COHORTE COLOMIN</p> <p>Cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON</p>	<p>FFCD</p>	<p>637 (637)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 11.7 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 76 Ouverts : 76 Actifs : 37</p>
<p>COHORTE CORESIM</p> <p>Cohorte prospective nationale évaluant les facteurs prédictifs de résistance à l'immunothérapie chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique avec instabilité des microsatellites</p> <p>Coordonnateur : Pr A.ZAANAN Co-coordonnateurs : Dr C.DE LA FOUCHARDIERE - Dr R. COHEN</p>	<p>FFCD</p>	<p>600 (NA)</p> <p>Avancement : NA Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA</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 J.BACHET Co-coordonnateurs : Dr J.CARRASCO</p>	<p>FFCD</p>	<p>118 (118)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 1.9 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 80 Ouverts : 79 Actifs : 36</p>



<p>FFCD 1703 - POCHI</p> <p>Etude preuve de concept : prembrolizumab associé à de la capecitabine, oxaliplatine et bevacizumab chez les patients atteints de cancer colorectal avec stabilité microsatellitaire (MSS) et fort infiltrat immun.</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Dr S.KIM - Dr M.GILABERT - Pr J.TAIEB</p>	FFCD	<p>Screening : NA (158) Avancement : NA Rythme : 0.8 screen./mois</p> <p>Inclusions : 393 (24) Avancement : 6% Rythme : 0.1 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 77 Ouverts : 67 Actifs : 38</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, bévacicumab et atézolizumab (inhibiteur du point de contrôle immunitaire) chez les patients atteints d'un cancer colorectal, avec métastases hépatiques prédominantes</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB</p>	FFCD	<p>52 (20)</p> <p>Avancement : 38% Rythme : 0.5 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 22 Ouverts : 20 Actifs : 7</p>
<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>348 (266)</p> <p>Avancement : 76% Rythme : 3.2 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 48 Ouverts : 45 Actifs : 33</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 D.TOUGERON - Dr C.DE LA FOUCHARDIERE - Pr T.ANDRE</p>	FFCD	<p>132 (132)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 3.6 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 105 Ouverts : 98 Actifs : 49</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 - Pr S.MANFREDI</p>	DIJON CHU	<p>400 (212)</p> <p>Avancement : 53% Rythme : 4.5 rando./mois</p>	<p>Inscrits : 91 Ouverts : 76 Actifs : 41</p>

Rectum			
<p>PRODIGE 90 - PREDIR-NEOREC</p> <p>Dostarlimab en néoadjuvant associé à une radiothérapie de courte durée en stratégie de surveillance et d'attente pour les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé MSI/dMMR</p> <p>Coordonnateur : Pr M.KAROUI Co-coordonnateurs : Dr A.DROUILLARD - Pr J. TAIEB</p>	DIJON CHU	68 (NA)  Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
<p>PRODIGE 101 - EVAREC</p> <p>Implémentation d'un programme d'évaluation de la réponse tumorale intégrant la décision médicale partagée dans la stratégie de préservation d'organe des patients avec cancer du rectum.</p> <p>Coordonnateur : Dr Q.DENOST Co-coordonnateurs : Dr A.DROUILLARD - Pr V.VENDRELY</p>	DIJON CHU	270 (NA)  Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
Anus			
<p>PRODIGE 85 - KANALRAD</p> <p>Essai de phase III multicentrique, prospectif comparant une chimiothérapie d'induction (DCF modifié 4 cycles) suivie de radiochimiothérapie à une radiochimiothérapie standard dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus localement évolués (T3-4 ou N2-3)</p> <p>Coordonnateur : Pr V.VENDRELY Co-coordonnateurs : Dr C.LEMANSKI - Dr S.KIM</p>	FFCD	230 (NA)  Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
Foie			
<p>COHORTE CAPRIH</p> <p>Etude rétro-prospective observationnelle multicentrique française des cancers primitifs hépatiques rares</p> <p>Coordonnateur : Pr J.NAULT</p>	FFCD	150 (NA)  Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
<p>PRODIGE 81 - TRIPLET CHC</p> <p>Etude de phase II-III, ouverte randomisée, évaluant l'intérêt de l'ajout de l'Ipilimumab à la combinaison Atézolizumab-Bévacizumab chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire en première ligne de traitement systémique</p> <p>Coordonnateur : Pr P.MERLE Co-coordonnateurs : Pr J.PHELIP</p>	FFCD	574 (69)  Avancement : 12% Rythme : 8.6 rando./mois	Inscrits : 66 Ouverts : 47 Actifs : 22

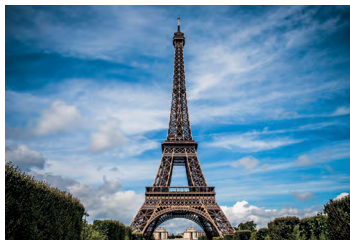
Pancréas			
<p>COHORTE AMPULLOME</p> <p>Etude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénéré</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB</p>	FFCD	<p>414 (414)</p> <p>Avancement : 100%</p> <p>Rythme : 3.9 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 80</p> <p>Ouverts : 80</p> <p>Actifs : 50</p>
<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</p> <p>Co-coordonnateurs : Pr J.BACHET</p>	FFCD	<p>288 (282)</p> <p>Avancement : 97%</p> <p>Rythme : 4.7 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 39</p> <p>Ouverts : 39</p> <p>Actifs : 31</p>
<p>PRODIGE 93 - PANACHE 02</p> <p>Chimiothérapie adjuvante adaptée au stade tumoral pour adénocarcinome du pancréas opéré après chimiothérapie néoadjuvante par FOLFIRINOX - Essai de phase II/III multicentrique randomisé comparatif, FRENCH-PRODIGE</p> <p>Coordonnateur : Pr L.SCHWARZ</p>	ROUEN CHU	<p>412 (NA)</p> <p>Avancement : NA</p> <p>Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA</p> <p>Ouverts : NA</p> <p>Actifs : NA</p>
<p>PRODIGE 98-AMPIRINOX</p> <p>Etude de phase III randomisée multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par FOLFIRINOX modifié versus une monochimiothérapie par capécitabine ou gemcitabine chez les patients opérés d'un adénocarcinome de l'ampoule de Vater</p> <p>Coordonnateur : Dr G.ROTH</p> <p>Co-coordonnateurs : Pr S.MANFREDI</p>	DIJON CHU	<p>294 (NA)</p> <p>Avancement : NA</p> <p>Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA</p> <p>Ouverts : NA</p> <p>Actifs : NA</p>
<p>NEOPREDICT</p> <p>Chimiothérapie néoadjuvante personnalisée par signature ARN pour les patients avec un adénocarcinome pancréatique borderline</p> <p>Coordonnateur : Dr B.CHANEZ</p> <p>Co-coordonnateurs : Dr N.WILLIET</p>	FFCD	<p>116 (NA)</p> <p>Avancement : NA</p> <p>Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA</p> <p>Ouverts : NA</p> <p>Actifs : NA</p>

Voies biliaires			
<p>PRODIGE 76 - IMMUNOBIL ADJ</p> <p>Capecitabine plus durvalumab ou Capécitabine seule comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un carcinome des voies biliaires réséqué</p> <p><b>Attention : Essai annulé sur décision du partenaire financier</b></p> <p>Coordonnateur : Pr A.LIEVRE Co-coordonnateurs : Dr C.NEUZILLET</p>	FFCD	219 (NA)  Avancement : NA Rythme : NA	Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA
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-entéro-pancréatique et de primitif inconnu</p> <p>Coordonnateur : Dr J.HADOUX Co-coordonnateurs : Dr R.DESGRIPPES - Pr C.LEPAGE</p>	DIJON CHU	218 (73)  Avancement : 33% Rythme : 1.9 rando./mois	Inscrits : 65 Ouverts : 54 Actifs : 30
Trans-organes			
<p>COHORTE PoE</p> <p>Cohorte prospective multicentrique nationale des tumeurs avec mutation PoE</p> <p>Coordonnateur : Pr R.GUIMBAUD</p>	FFCD	300 (104)  Avancement : 34% Rythme : 4.0 inc./mois	Inscrits : 22 Ouverts : 21 Actifs : 14

# Agenda FFCF

## Évènements et formations

Retrouvez l'ensemble de nos dates sur notre site : [www.ffcd.fr](http://www.ffcd.fr)



**Journées Francophones  
de Cancérologie Digestive (JFCD)  
Paris  
25-27 janvier 2024**



**JFHOD  
Paris  
14 au 17 mars 2024**



**Cours intensif  
de cancérologie digestive  
Tours  
16 et 17 mai 2024**



**Journée de Printemps  
Saint-Etienne  
21 juin 2024**



**Cours intensif de cancérologie  
digestive  
Lille  
10 et 11 octobre 2024**

BARCELONA 2024 **ESMO** Congress

**2024 ASCO**  
ANNUAL MEETING

**Post ASCO-ESMO de la FFCF  
Maison de l'Amérique latine,  
Paris  
14 novembre 2024**

# Événements internationaux 2024



2024 **ASCO**  
ANNUAL MEETING

**ASCO 2024**  
**Chicago**  
31 mai - 4 juin 2024



2024 **ESMO GASTROINTESTINAL**  
**CANCERS**

**ESMO\_GI**  
**Munich**  
26-29 juin 2024



BARCELONA  
2024 **ESMO** congress

**ESMO**  
**Barcelone**  
13-17 septembre 2024

# Rendez-vous sur le site internet de la FFCD

➔ [www.ffcd.fr](http://www.ffcd.fr)



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

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



➔ **Retrouver toutes les archives de la FFCD : tous les documents sont mis en ligne**

➔ **Une consultation illimitée, également accessible sur votre mobile**



# Suivez-nous sur X



@ffcd\_cancerdig

← Post

Fédération Francophone de Cancé...  
@ffcd\_cancerdig

Thomas Aparicio, son Bureau et son équipe vous présentent leurs meilleurs vœux pour 2024. Toujours le cœur à l'ouvrage !!!

Fédération Francophone de Cancé...  
@ffcd\_cancerdig

Monsieur Jean FAIVRE  
1943-2023  
Nous ne vous oublierons jamais.

← Post

Fédération Francophone de Cancé...  
@ffcd\_cancerdig

Elisabeth BERGEN during her fellowship in #pompidou hospital, Julien TAIEB département, analysed concomitant treatment in petacc 8 (recurrence, survival, tolerability). Poster presented today at ESMO Madrid 2023 🙌

← Post

Fédération Francophone de Cancé...  
@ffcd\_cancerdig

Proud of our president Thomas Aparicio presenting genomic profiling of small bowel Adenis carcinoma at ESMO 2023  
@ffcd\_cancerdig @APHP @Laliguecancer @INCa\_veillePro

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive  
@ffcd\_cancerdig

Et c est parti pour la journée des enjeux en oncologie digestive 2024 à la #maisondelameriqueatine #Paris .

9:21 AM · 24 nov. 2023 · 242 vues

Post

Fédération Francophone de Cancé...  
@ffcd\_cancerdig

Belles journées de formation pour le 1<sup>er</sup> congrès national des attachés de recherche clinique de la @ffcd\_cancerdig. Un plaisir d'être ensemble, d'apprendre et de partager. Merci à la CRGA !

11:50 · 15 nov. 23 · 143 Vues

2 J'aime

← Post

Fédération Francophone de Cancé...  
@ffcd\_cancerdig

A new standard in gastric cancer at @esmo2023: results of an academic phase III trial sponsored and funded by FFCD PRODIGE 51 GASTFOX . Thank you to the coordinator for the smart presentation practice changing !!!!  
@HopitalPompidou @Laliguecancer @INCa\_veillePro @APHP

Traduire le post

11:52 · 22 oct. 23 · 315 Vues

5 reposts 12 J'aime