

DIAPORAMA CANCERS DIGESTIFS 2016

Sélection d'abstracts sur le Cancer Colorectal de:

Congrès de l'ASCO 2016
3-7 Juin 2016 | Chicago, Etats Unis



Lettre de l'ESDO

Chers collègues

Nous avons le plaisir de vous présenter ce diaporama de l'ESDO qui a été conçu pour mettre en avant et synthétiser les principaux résultats de congrès majeurs en 2016 dans les cancers digestifs. Celui-ci est consacré au congrès de l'**American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2016** et il est disponible aussi en anglais et en japonais.

La recherche clinique en oncologie évolue dans un environnement en perpétuelle mutation, et constitue un défi permanent. Dans ce contexte, nous avons tous besoin d'avoir accès aux données scientifiques pour améliorer nos connaissances et progresser dans nos métiers de cliniciens, chercheurs et enseignants. J'espère que cette revue des derniers développements en oncologie digestive vous apportera beaucoup et enrichira votre pratique. Si vous souhaitez partager votre avis avec nous, nous serons très heureux de recevoir vos commentaires. Vous pouvez adresser toute correspondance à l'adresse suivante: etop@etop.eu-org

Nous sommes également très reconnaissants à Lilly Oncologie pour leur support financier, administratif et logistique à cette activité

Sincèrement vôtres,

Eric Van Cutsem
Wolff Schmiegel
Philippe Rougier
Thomas Seufferlein

(ESDO Governing Board)



european society of digestive oncology

Diaporama Oncologie Médicale de l'ESDO

Edition 2016

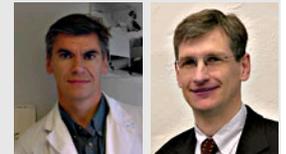
CANCER COLORECTAL

- Prof Eric Van Cutsem** Oncologie digestive, hôpitaux universitaires de Leuven, Belgique
Prof Wolff Schmiegel Département de médecine, Ruhr University, Bochum, Allemagne
Prof Thomas Gruenberger Département de chirurgie I, Rudolf Foundation Clinic, Vienne, Autriche



CANCER DU PANCRÉAS ET TUMEURS HÉPATOBILIAIRES

- Prof Jean-Luc Van Laethem** Oncologie digestive, hôpital universitaire Erasme, Brussels, Belgique
Prof Thomas Seufferlein Clinique de médecine interne I, Université d'Ulm, Ulm, Allemagne



TUMEURS GASTRO-OESOPHAGIENNES ET NEUROENDOCRINES

- Prof émérite Philippe Rougier** Hôpital universitaire de Nantes, Nantes, France
Prof Côme Lepage Hôpital universitaire et INSERM, Dijon, France



BIOMARQUEURS

- Prof Eric Van Cutsem** Oncologie digestive, hôpitaux universitaires de Leuven, Belgique
Prof Thomas Seufferlein Clinique de médecine interne I, Université d'Ulm, Ulm, Allemagne



Glossaire

5FU	5-fluorouracile	MSI-H	instabilité microsatellitaire élevée
ACE	antigène carcinoembryonnaire	MSS	microsatellite stable
ADC	adénocarcinome	OR	odds ratio
CAE	carcinome épithélioïde de l'an	PCR	polymerase chain reaction
CECA	carcinome épithélioïde du canal anal	PD-L1	programmed death-ligand 1
CIMP	CpG island methylator phenotype	Prog	progression
CRCm	cancer colorectal métastatique	PS	performance status
CT	chimiothérapie	QoL	qualité de vie
DDR	délat de réponse	qRT-PCR	quantitative reverse transcription polymerase chain reaction
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
EI	évènement indésirable	RC	réponse complète
EGFR	endothelial growth factor receptor	RCT	radiochimiothérapie
FLOX	fluorouracil, leucovorin, oxaliplat	RP	réponse partielle
FOLFIRI	leucovorin, fluorouracil, irinotecan	RT	radiothérapie
FOLFIRINOX	leucovorin, fluorouracil, irinotecan, oxaliplat	S-1	tegafur/CDHP/oteracil
FOLFOX	leucovorin, fluorouracil, oxaliplat	SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	SSE	survie sans évènement
HR	hazard ratio	SGm	survie globale médiane
IC	intervalle de confiance	SSM	survie sans maladie
IHC	immunohistochimie	SSPm	survie sans progression médiane
IRM	résonance magnétique nucléaire	SSR	survie sans récive
ITT	intention de traiter	SSRL	survie sans rechute locale
IV	intraveineux	TCM	taux de contrôle de la maladie
KM	Kaplan–Meier	Treg	lymphocyte T régulateur
Lu	lutetium	TRG	taux de réponse global
mAb	anticorps monoclonal	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
miR	microRNA	WT	wild type
MMR	mismatch repair		
MS	maladie stable		
MSI	instabilité microsatellitaire		

Sommaire

• Cancer colorectal.....	<u>6</u>
– Stade précoce: traitement adjuvant.....	<u>7</u>
– Métastases hépatiques.....	<u>23</u>
– Première ligne.....	<u>27</u>
– Deuxième ligne (incluant immunothérapie).....	<u>31</u>
– Biomarqueurs.....	<u>41</u>
– Endoscopie et chirurgie.....	<u>65</u>
– Cancer du rectum.....	<u>72</u>
• Cancer anal.....	<u>79</u>

CANCER COLORECTAL

CANCER COLORECTAL

**STADE PRÉCOCE:
TRAITEMENT ADJUVANT**

3500: Validation de l'Immunoscore (IM) comme marqueur pronostique dans le cancer du colon stade I/II/III : résultats de l'analyse d'un consortium mondial de 1 336 patients – Galon J, et al

Objectifs

- Evaluer la valeur pronostique de l'Immunoscore chez les patients avec cancer du colon stade I–III

Critères d'inclusion

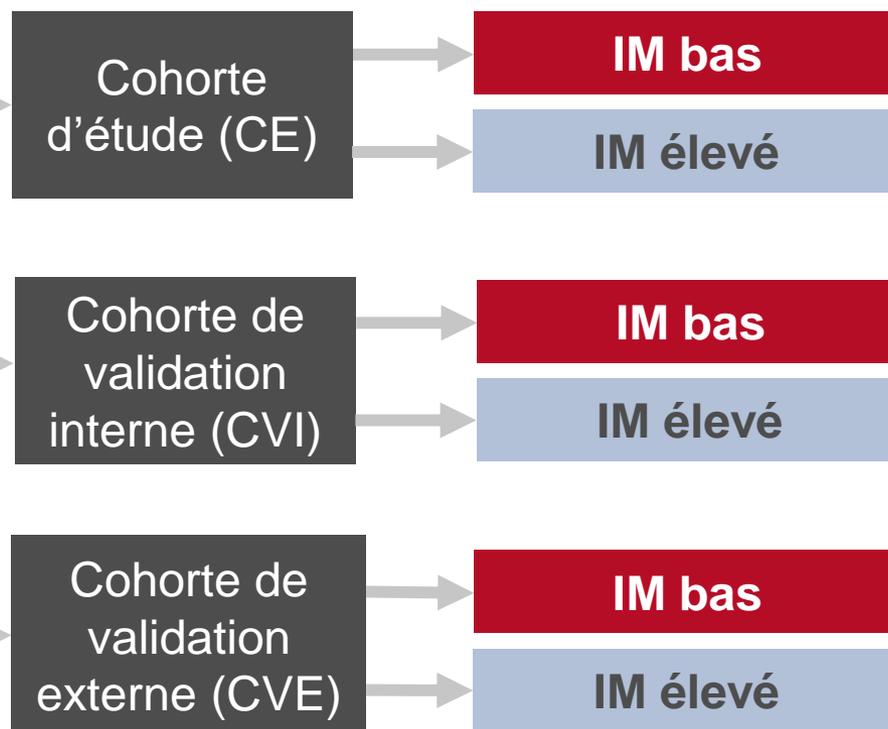
- Cancer du colon stage I–III
- Pas de traitement néoadjuvant (n=2667)

Critère principal

- Délai de réponse (DDR: élevé vs bas)

Analyse IM:

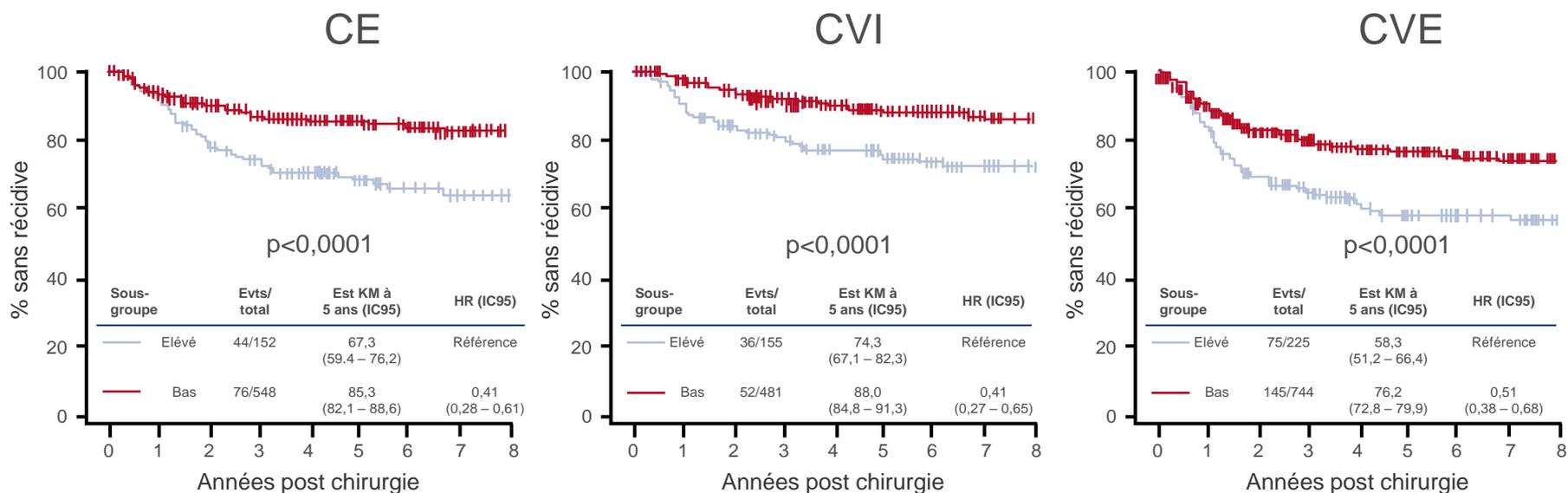
- Analyse de la totalité des échantillons FFPE par IHC



3500: Validation de l'Immunoscore (IM) comme marqueur pronostique dans le cancer du colon stade I/II/III : résultats de l'analyse d'un consortium mondial de 1 336 patients – Galon J, et al

Résultats

DDR: IM bas vs élevé (n=2667)

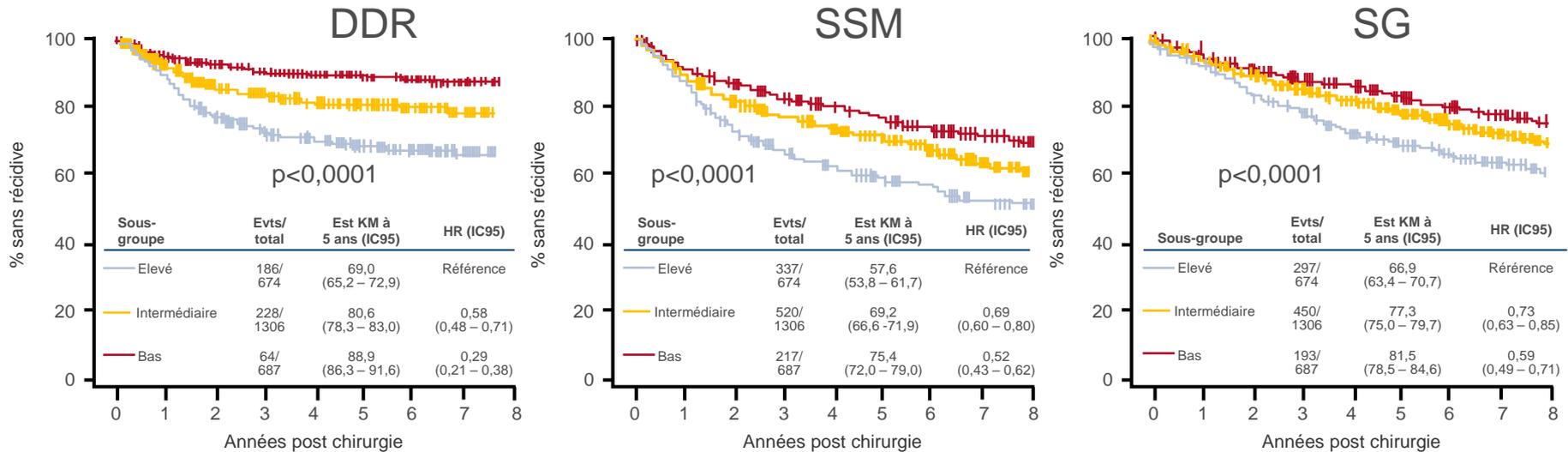


DDR, HR (IC95)	CE	CVI	CVE
Score élevé	Référence	Référence	Référence
Score intermédiaire	0,51 (0,34 – 0,77)	0,48 (0,30 – 0,77)	0,62 (0,46 – 0,84)
Score faible	0,19 (0,10 – 0,37)	0,27 (0,14 – 0,53)	0,33 (0,22 – 0,49)

3500: Validation de l'Immunoscore (IM) comme marqueur pronostique dans le cancer du colon stade I/II/III : résultats de l'analyse d'un consortium mondial de 1 336 patients – Galon J, et al

Résultats

Population globale: IM bas vs élevé (n=2667)



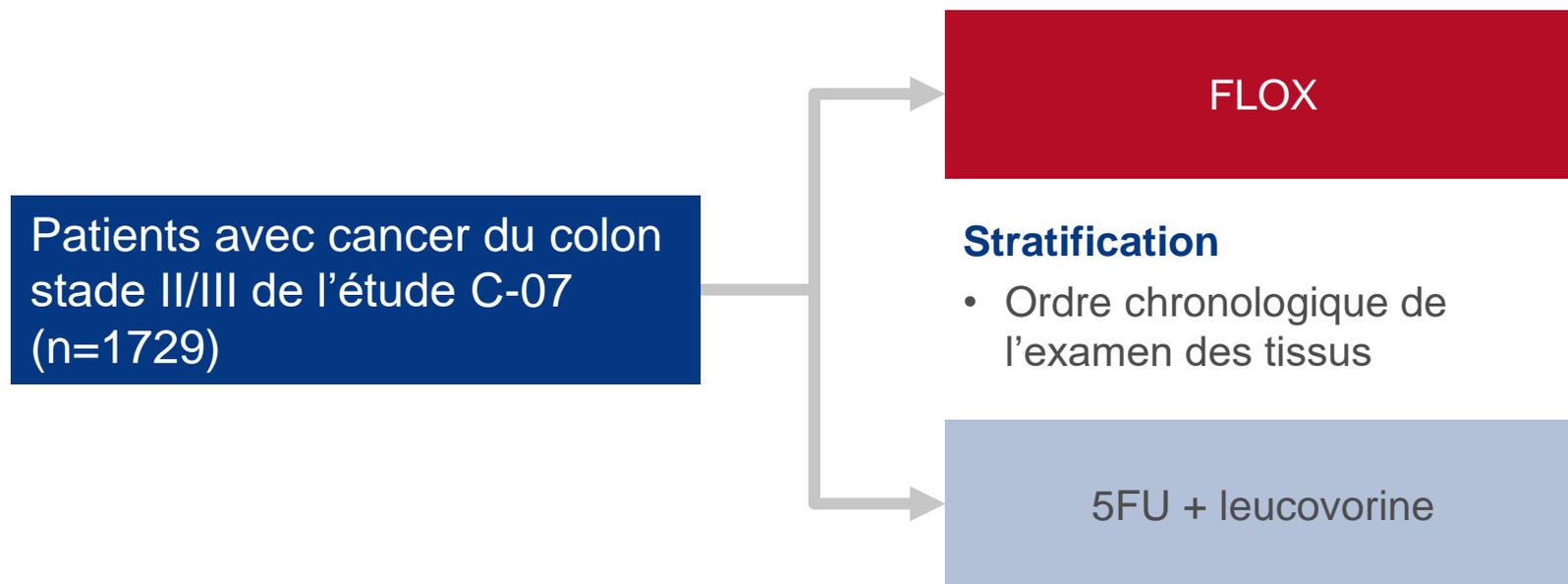
Conclusions

- Le DDR, la SSM et la SG étaient significativement plus longues chez les patients avec cancer du colon stade I–III qui avaient un IM élevé vs bas
 - L'IM bas a permis d'identifier un sous groupe de patients à haut risque
- Les résultats de cette étude pourraient aboutir à l'intégration de l'IM comme nouvel élément de la classification des cancers du colon

3510: Résultats cliniques et bénéfiques de l'oxaliplatine dans le cancer du colon selon les sous-types moléculaires: résultats de l'étude NRG Oncology/NSABP C-07 – Pogue-Geile KL, et al

Objectifs

- Déterminer si les sous-types moléculaires de CRC sont associés à un pronostic et des bénéfices en SSM différents sous traitement par FLOX vs 5FU + leucovorine

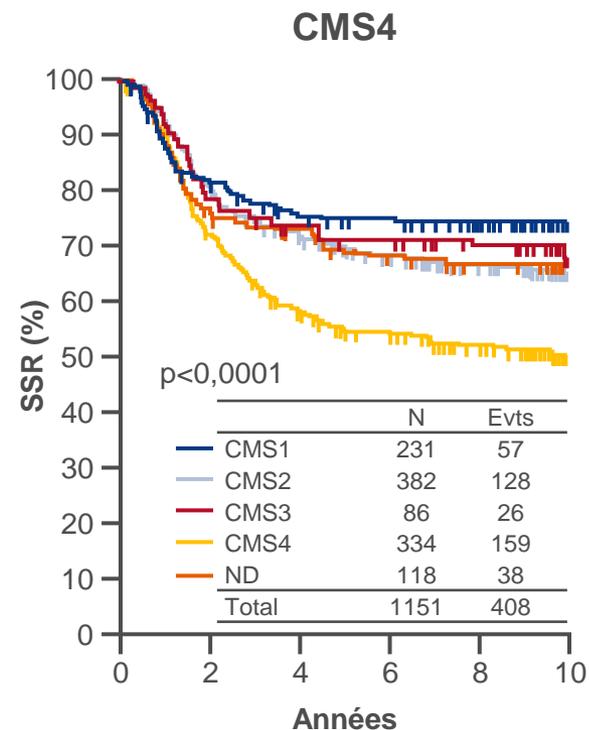
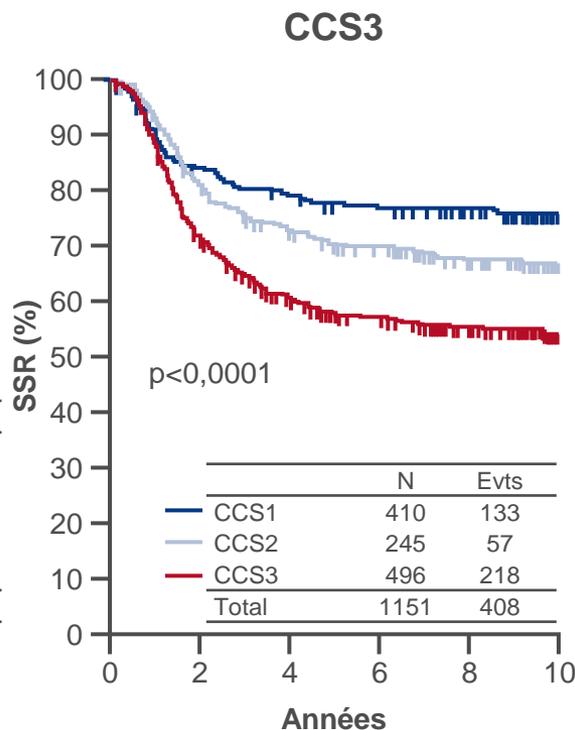
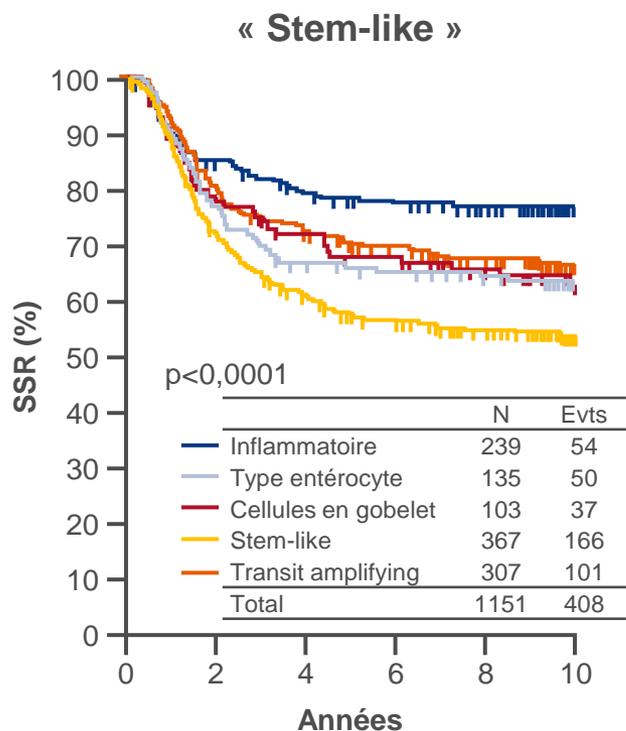


- Deux cohortes de patients ont été analysées:
 - Cohorte de découverte (n=848): patients classés en sous-types selon le CRCA
 - Cohorte de validation (n=881): patients examinés de façon prospective selon un plan d'analyse statistique pré-spécifié

3510: Résultats cliniques et bénéfiques de l'oxaliplatine dans le cancer du colon selon les sous-types moléculaires: résultats de l'étude NRG Oncology/NSABP C-07 – Pogue-Geile KL, et al

Résultats

SSR (CRC stade III)



3510: Résultats cliniques et bénéfiques de l'oxaliplatine dans le cancer du colon selon les sous-types moléculaires: résultats de l'étude NRG Oncology/NSABP C-07 – Pogue-Geile KL, et al

Résultats

SSR chez les patients stade III : sous-groupe type entérocyte	N	Evènements	HR (IC95)	p
Cohorte de découverte				
5FU + leucovorine	34	21	0,223 (0,089 – 0,556)	0,001
FLOX	31	6		
Cohorte de validation				
5FU + leucovorine	36	15	0,525 (0,222 – 1,239)	0,141
FLOX	34	8		

Conclusions

- Les sous-types « stem-like » ont le plus mauvais pronostic chez les patients avec CRC, quel que soit le stade ou le type de traitement
- On a observé une tendance à un bénéfice de l'oxaliplatine dans le sous-type entérocyte mais seulement dans la cohorte de validation

3511: Potentiel de l'ADN tumoral circulant pour revoir la méthodologie des études cliniques évaluant des traitements adjuvants chez les patients avec cancer au stade précoce

– Tie J, et al

Objectifs

- Evaluer si la maladie résiduelle pourrait être identifiée par la présence d'ADN tumoral circulant (ADNtc) chez les patients avec cancer du colon de stade II réséqué

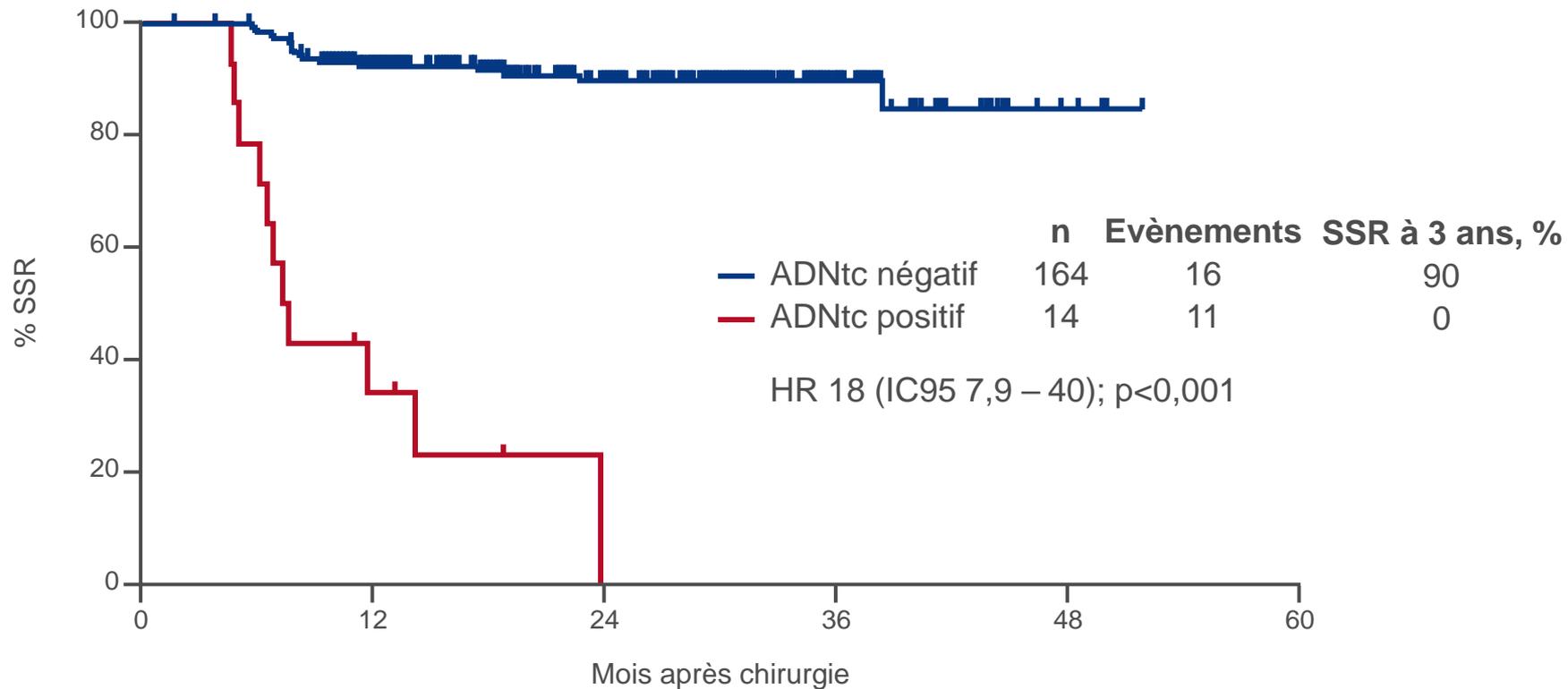
Méthodologie

- Etude prospective chez 231 patients avec cancer du colon de stade II réséqué
- Echantillons de plasma collectés:
 - 4–10 semaines après la chirurgie (n=231)
 - Suivi trimestriel (n=167)
- Les mutations somatiques ont été identifiées par séquençage de gène (n=230)
 - Analyse des biomarqueurs sanguins sur ADNtc et antigène carcinoembryonnaire (ACE) sérique
- La chimiothérapie (CT) adjuvante était administrée à la discrétion du clinicien, et non communiquée pour l'analyse de l'ADNtc
 - CT: n=52 (23%) vs pas de CT: n=178 (77%)
- Critère principal: SSR

3511: Potentiel de l'ADN tumoral circulant pour revoir la méthodologie des études clinique évaluant des traitements adjuvants chez les patients avec cancer au stade précoce – Tie J, et al

Résultats

SSR chez les patients n'ayant pas reçu de CT

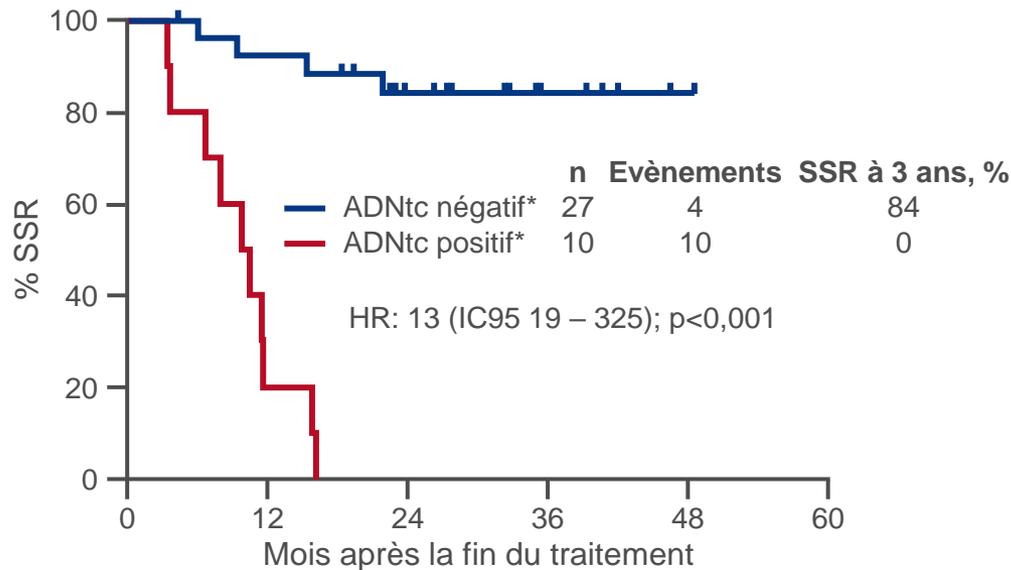


3511: Potentiel de l'ADN tumoral circulant pour revoir la méthodologie des études clinique évaluant des traitements adjuvants chez les patients avec cancer au stade précoce

– Tie J, et al

Résultats

SSR en cas de métastases hépatiques résécables



Cohorte	Stade 2	Métastases hépatiques résécables
Collecte trimestrielle de l'ADNtc n/N	27/34	13/14
ADNtc détectable jusqu'au moment de la rechute, n/N (%)	23/27 (85)	12/13 (92)
Délais (mois) entre la détection d'ADNtc et la rechute radiologique, médiane (IQR)	5.5 (2,7 – 9,2)	3.0 (0,0 – 8,1)

Conclusions

- La détection d'ADNtc chez les patients avec cancer du colon de stade II fournit une preuve directe de la maladie résiduelle
- Des analyses répétées de l'ADN tc permettent d'identifier les patients à très haut risque de rechute et de fournir une évaluation précoce du bénéfice du traitement adjuvant

*ADNtc à la fin du traitement (chirurgie ± CT).

3518: Association entre lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), sous-type moléculaire et pronostic des cancers du colon de stade III dans un essai de chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX – Sinicrope FA, et al

Objectifs

- Déterminer si la densité des TILs est associée à la survie chez les patients avec cancer du colon stade III

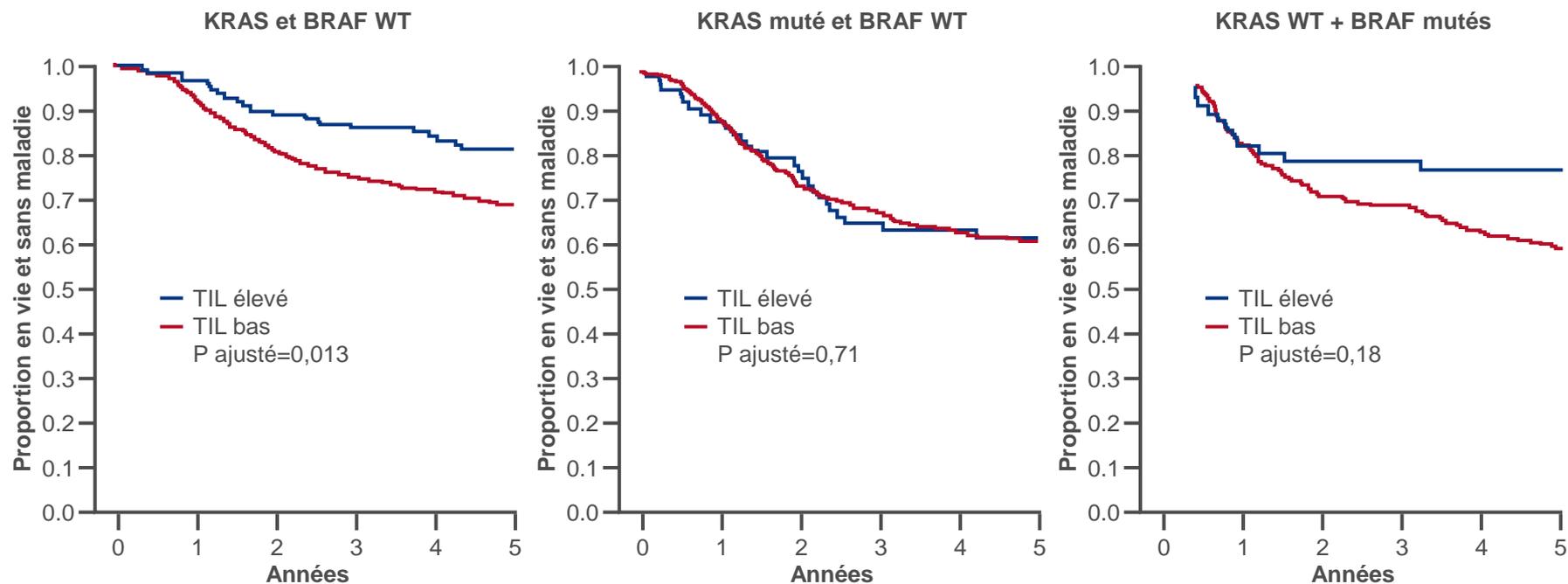
Méthodologie

- La population de l'étude était constituée des patients avec cancer du colon stade III (n=2293) d'une étude randomisée de FOLFOX + cetuximab en adjuvant
- Les TILs ont été analysés sur les coupes de tissu tumoral H&E par microscopie légère
 - La densité des TILs a été classée en élevée (≥ 4 TILs par HPF) ou basse (< 4 TILs par HPF)
- Les statuts BRAF et KRAS ont été analysés par PCR
- L'association entre la densité des TILS et les différentes covariables a été analysée par tests de Chi2 ou test de la somme des rangs de Wilcoxon
- L'association pronostique entre densité des TILs et SSM/SG a été déterminée par analyses multivariées de régression de Cox avec ajustement sur :
 - Age, sexe, ECOG PS, stade, nombre de ganglions, bras de traitement, IMC, grade histologique, site tumoral, MMR, KRAS et BRAF

3518: Association entre lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), sous-type moléculaire et pronostic des cancers du colon de stade III dans un essai de chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX – Sinicrope FA, et al

Résultats

SSM selon la densité des TILs et le statut KRAS/BRAF



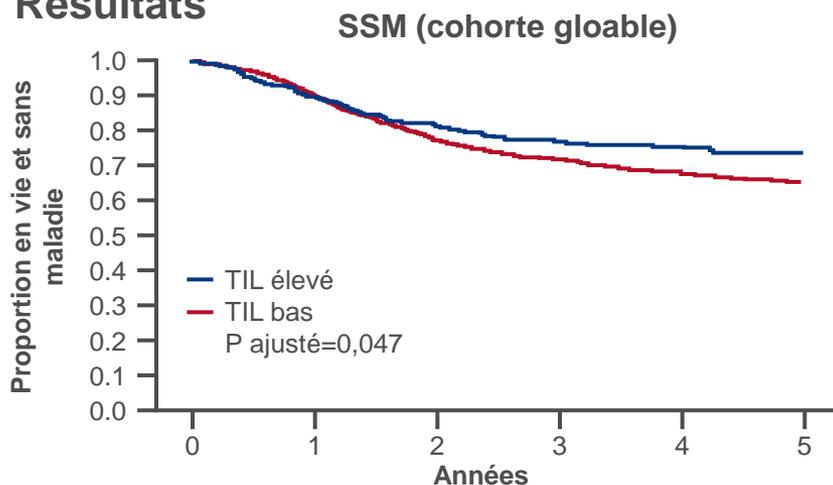
TIL	n (evts)	Taux 5 ans	HR ajusté (IC95)
Elevé	113 (20)	0,81	0,56 (0,34 – 0,92)
Bas	983 (291)	0,69	Ref.

TIL	n (evts)	Taux 5 ans	HR ajusté (IC95)
Elevé	72 (26)	0,62	1,08 (0,71 – 1,64)
Bas	688 (259)	0,61	Ref.

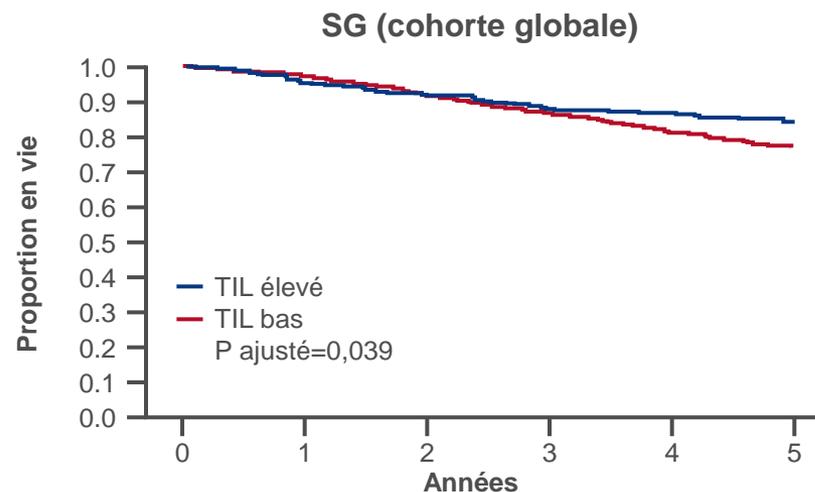
TIL	n (evts)	Taux 5 ans	HR ajusté (IC95)
Elevé	54 (13)	0,76	0,67 (0,37 – 1,23)
Bas	230 (95)	0,58	Ref.

3518: Association entre lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), sous-type moléculaire et pronostic des cancers du colon de stade III dans un essai de chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX – Sinicrope FA, et al

Résultats



TIL	n (evts)	Taux 5 ans	HR ajusté (IC95)
Elevé	262 (67)	0,73	0,76 (0,57 – 1,01)
Bas	2031 (680)	0,65	Ref.



TIL	n (evts)	Taux 5 ans	HR ajusté (IC95)
Elevé	262 (57)	0,84	0,73 (0,54 – 1,00)
Bas	2031 (559)	0,77	Ref.

Conclusions

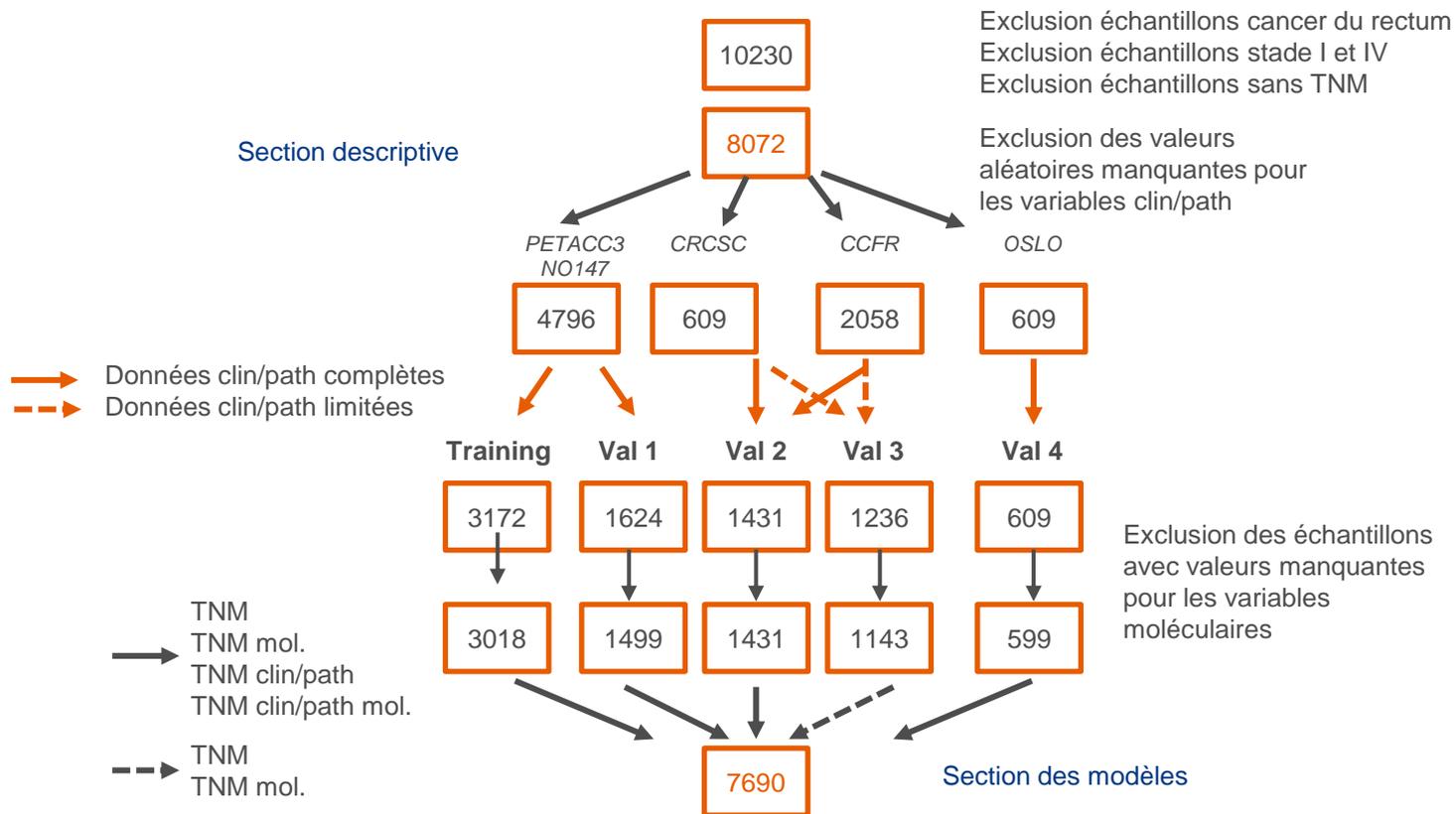
- Une densité des TILs élevée vs basse indique une activation immunitaire qui a une valeur pronostique pour la SSM et la SG chez les patients avec cancer du colon stade III
- L'association entre densité des TILs et pronostic disparaît en présence de mutations KRAS et atténuée en cas de mutation BRAF par rapport à l'absence de mutations

3519: Amélioration de l'évaluation pronostique par l'utilisation de marqueurs moléculaires et caractéristiques clinico-pathologiques dans le cancer du colon à haut risque stade II/III

– Dienstmann R, et al

Objectifs

- Evaluer la valeur pronostique des marqueurs moléculaires (MSI et mutations de BRAF et KRAS) chez des patients avec cancer du colon stade II/III recevant une CT adjuvante



Clin/path, caractéristiques clinicopathologiques;
mol, molecular; val, validation.

3519: Amélioration de l'évaluation pronostique par l'utilisation de marqueurs moléculaires et caractéristiques clinico-pathologiques dans le cancer du colon à haut risque stade II/III

– Dienstmann R, et al

Résultats: modèle multivarié dans la cohorte training-validation (PTACC3 et N0147)

4353 patients, 829 évènements	HR	IC95		p	p interaction
pT2 vs pT1	1,06	0,52	2,18	0,865457	
pT3 vs pT1	2,23	1,19	4,17	0,012612	
pT4 vs pT1	4,23	2,23	8,02	1,01E-05	
pN1 vs pN0	1,76	1,23	2,52	0,001963	
pN1 vs pN0	2,88	1,98	4,19	2,92E-08	
Age (continu)	1,01	1,00	1,02	0,000924	
Homme vs femmes	1,36	1,18	1,57	2,08E-05	
Évaluation ganglions ≥12 vs <12	0,70	0,59	0,82	2,18E-05	
Ganglions + (continu)	1,07	1,05	1,09	<2e-16	
Haut grade vs bas/intermédiaire	1,29	1,10	1,52	0,002295	
Droit vs gauche	1,53	1,32	1,78	4,27E-08	
FOLFIRI vs 5FU/leucovorine	1,00	0,79	1,28	0,973726	
FOLFIRI/cetuximab vs 5FU/leucovorine	0,47	0,19	1,16	0,101751	
FOLFOX vs 5FU/leucovorine	0,70	0,56	0,88	0,002069	
FOLFOX/cetuximab vs 5FU/leucovorine	0,90	0,71	1,13	0,34398	
MSI vs MSS	0,71	0,56	0,90	0,003779	
MSI MSS droit (tous)	0,68	0,53	0,88	0,003875	0,03852
MSI MSS gauche (tous)	1,09	0,66	1,81	0,729865	
MSI vs MSS droit*	0,53	0,38	0,76	0,00046	
MSI vs MSS gauche*	0,71	0,36	1,41	0,326	
BRAF muté vs WT	1,80	1,45	2,23	8,73E-08	0,151
KRAS muté vs WT	1,46	1,25	1,70	1,90E-06	

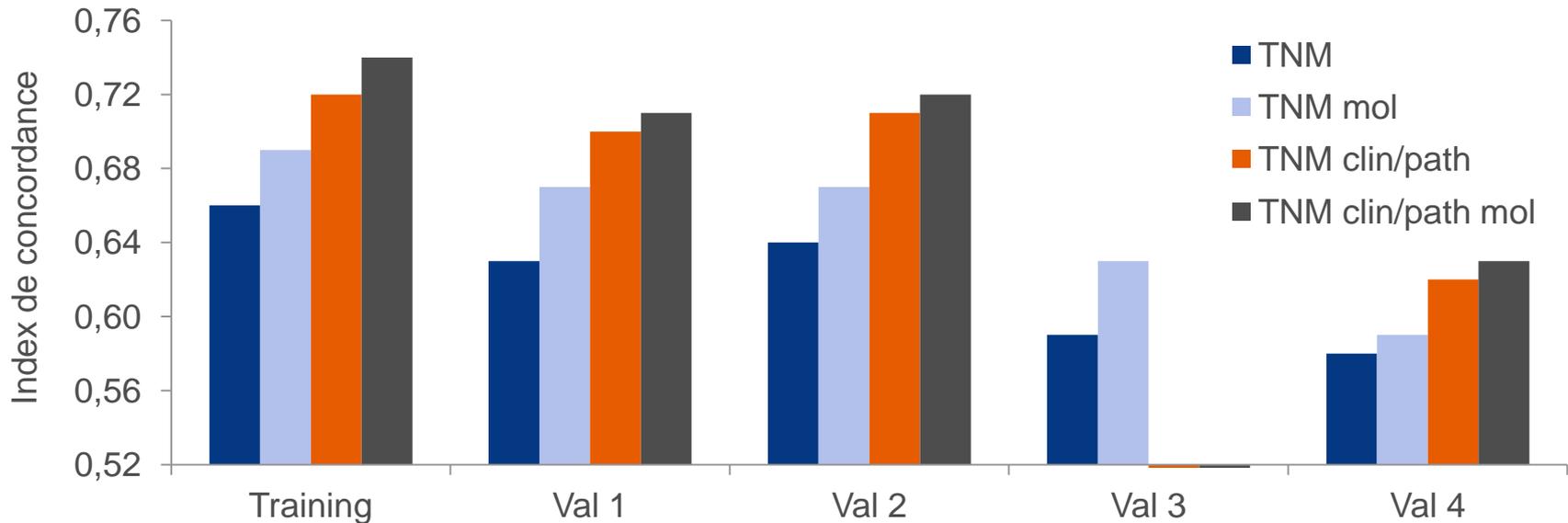
*Exclusion des patients traités par cetuximab

Dienstmann et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3519

3519: Amélioration de l'évaluation pronostique par l'utilisation de marqueurs moléculaires et caractéristiques clinico-pathologiques dans le cancer du colon à haut risque stade II/III

– Dienstmann R, et al

Résultats



- Pour les modèles 1–4, les ASCs temps dépendantes (5 ans) étaient:
 - 0,54, 0,66, 0,73, 0,74 (training set); 0,55, 0,68, 0,72, 0,73 (cohorte de validation)

Conclusions

- L'incorporation des marqueurs moléculaires (MSI + mutations BRAF + KRAS) améliore l'évaluation du pronostic chez les patients avec cancer du colon stade II/III recevant une chimiothérapie adjuvante
- La valeur ajoutée des marqueurs moléculaires en plus des modèles TNM et clinicopathologiques est mineure aussi bien chez les patients traités que non traités

CANCER COLORECTAL

MÉTASTASES HÉPATIQUES

3512: FOLFIRINOX associé aux thérapies ciblées selon le statut RAS dans le cancer colorectal avec métastases hépatiques initialement non résécables : une étude randomisée de phase II Prodiges 14 – accord 21 (METHEP-2), essai unicancer GI – Ychou M, et al

Objectifs

- Evaluer le taux de résection R0/R1 des métastases hépatiques (MHs) avec une bi-CT (FOLFIRI/FOLFOX4) vs triple CT (FOLFIRINOX) chez des patients avec CRC et MHs initialement non résécables

Critères d'inclusion

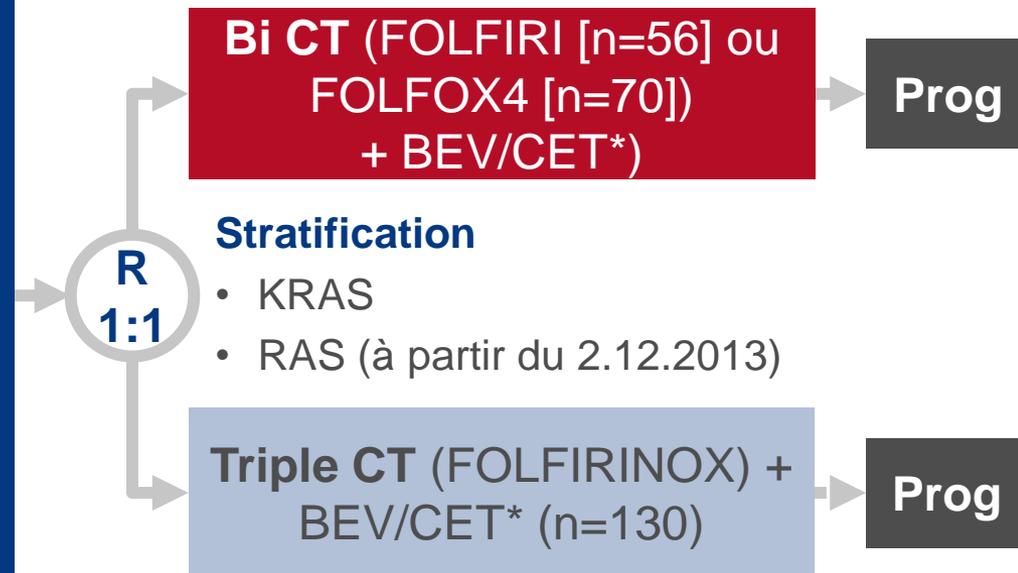
- CRCm prouvé histologiquement
- Tumeur primitive résécable/réséquée
- Métastases hépatiques (MHs) synchrones/métachrones
- MHs non résécables, intention curative
- 1–3 métastases pulmonaires ≤ 2 cm (n=256)

Critères principal

- Taux de résection (R0 ou R1)

*(K)RAS WT: cetuximab; RAS muté: bevacizumab.

BEV, bevacizumab; CET, cetuximab.



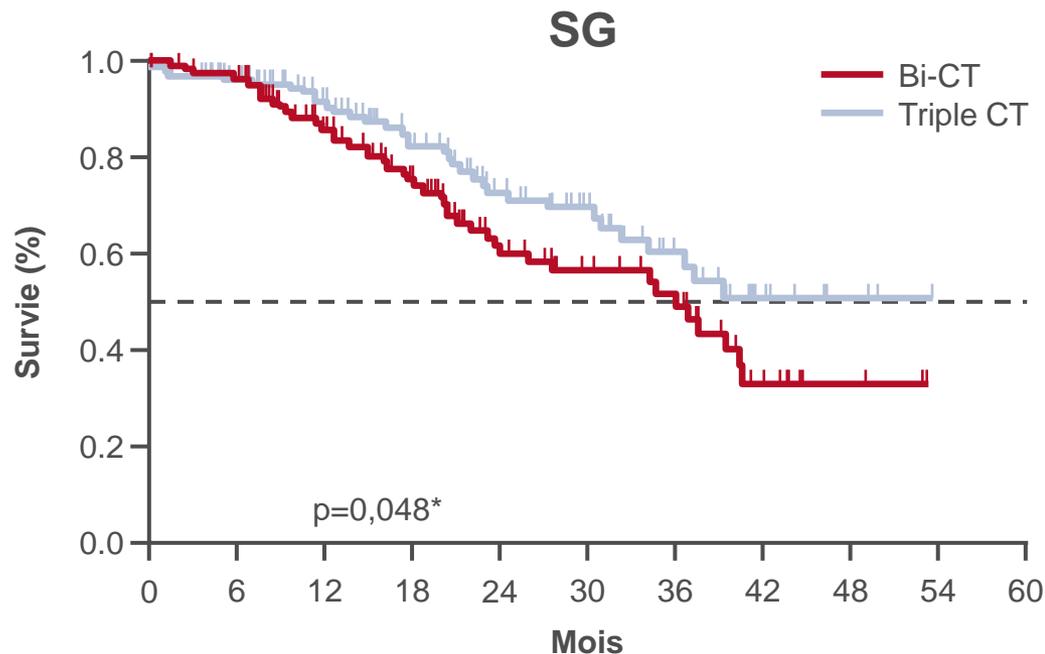
Critères secondaires

- SG, tolérance

3512: FOLFIRINOX associé aux thérapies ciblées selon le statut RAS dans le cancer colorectal avec métastases hépatiques initialement non résecables : une étude randomisée de phase II Prodigé 14 – accord 21 (METHEP-2), essai unicancer GI – Ychou M, et al

Résultats

	Bras de CT		Type de thérapie ciblée	
	Bi-CT	Triple CT	Bevacizumab	Cetuximab
Taux résection R0/R1 MHs, %	45,2	56,9	44,7	55,6
p	0,062		0,087	



	Bi-CT	Triple CT
SG médiane, mois (IC95)	36 (23,5 – 40,6)	NE
p	0,048	
SG 1 an, %	86	92
SG 2 ans, %	60	73

*Log rank stratifié; NE: non évaluable.

3512: FOLFIRINOX associé aux thérapies ciblées selon le statut RAS dans le cancer colorectal avec métastases hépatiques initialement non résecables : une étude randomisée de phase II Prodigé 14 – accord 21 (METHEP-2), essai unicancer GI – Ychou M, et al

Résultats

Els, n (%)	Bras de CT		Type de thérapie ciblée	
	Bi-CT	Triple CT	Bevacizumab	Cetuximab
Grade ≤2	78 (62,4)	74 (58,3)	73 (73,0)	79 (52,0)
Grade ≥3	47 (37,6)	53 (41,7)	27 (27,0)	73 (48,0)

Conclusion

- La triple CT par FOLFIRINOX était associée à un taux plus élevé de résection des métastases hépatiques et à une SG statistiquement plus longue par rapport à une bi-chimiothérapie chez les patients avec CRCm

CANCER COLORECTAL

PREMIÈRE LIGNE

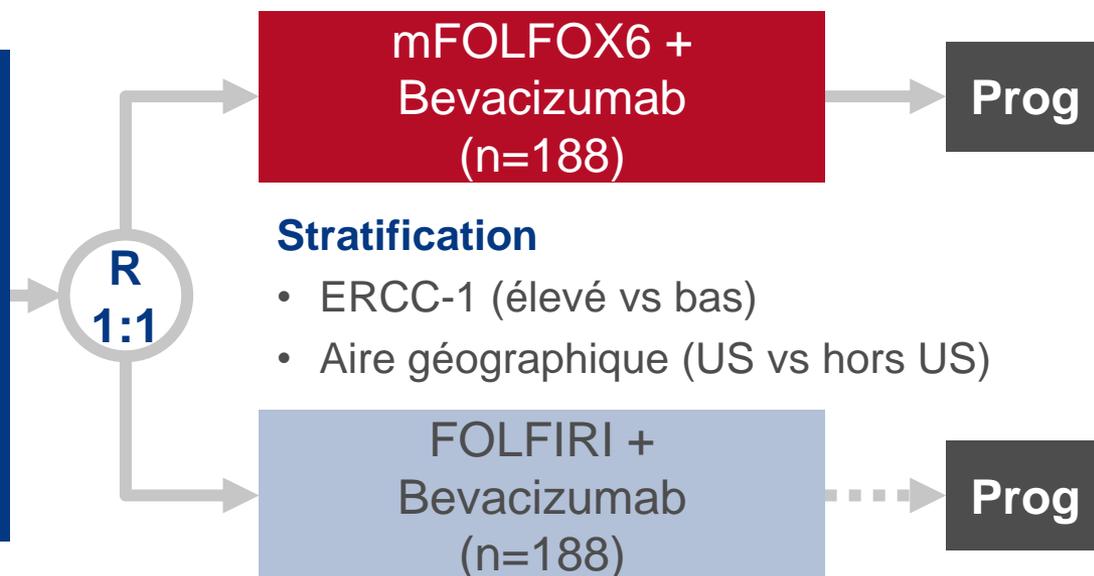
3515: MAVERICC, une étude de phase II de mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV en 1e ligne chez les patients avec CRC métastatique: résultats selon la localisation tumorale et le statut KRAS – Lenz H-J, et al

Objectifs

- Evaluer l'impact pronostique de la localisation tumorale et du statut KRAS chez des patients avec CRCm recevant en 1^e ligne bevacizumab + mFOLFOX6 ou FOLFIRI*

Critères d'inclusion

- CRCm confirmé histologiquement
 - ≥1 lésion métastatique non résécable
 - ECOG PS ≤1
- (n=376)



Critères de jugement

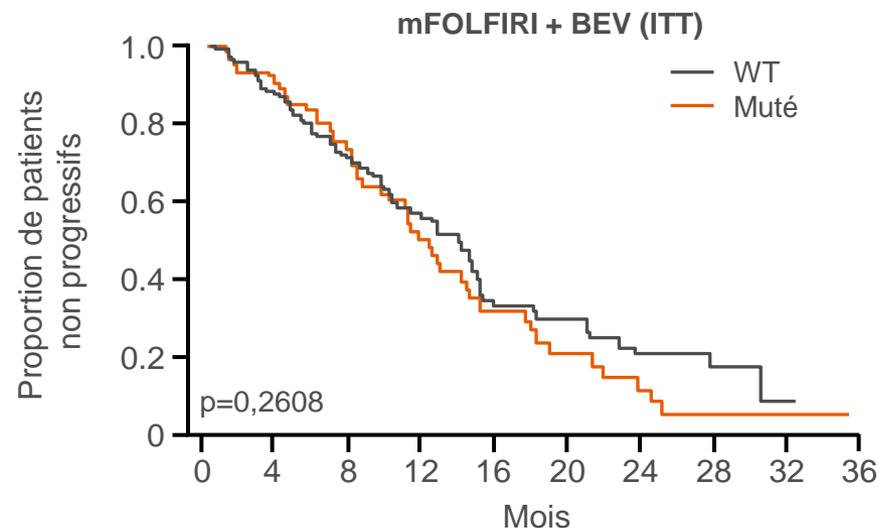
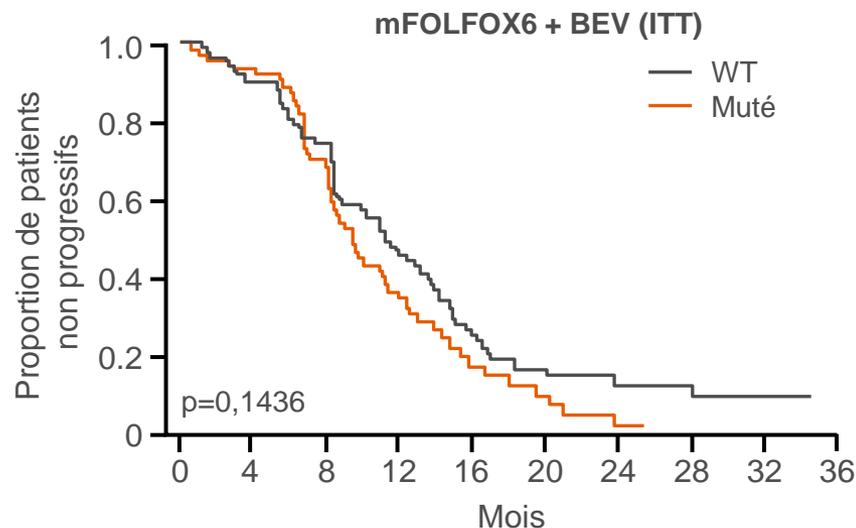
- SSP, SG
- Tolérance

*Analyse exploratoire de l'étude MAVERICC.

3515: MAVERICC, une étude de phase II de mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV en 1e ligne chez les patients avec CRC métastatique: résultats selon la localisation tumorale et le statut KRAS – Lenz H-J, et al

Résultats

SSP selon le statut de l'exon 2 de KRAS



SSP	HR (IC95)	p
Population totale	*0,79 (0,61 – 1,01)	0,056
Localisation droite	*0,88 (0,60 – 1,28)	0,494
Localisation gauche	*0,71 (0,51 – 0,98)	0,040
Localisation tumorale, KRAS WT	†0,86 (0,61 – 1,21)	0,383
Localisation tumorale, KRAS muté	†1,20 (0,77 – 1,87)	0,431

*FOLFIRI vs FOLFOX; †gauche vs droit. BEV, bevacizumab.

3515: MAVERICC, une étude de phase II de mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV en 1^e ligne chez les patients avec CRC métastatique: résultats selon la localisation tumorale et le statut KRAS – Lenz H-J, et al

Résultats

Els d'intérêt spécifique chez ≥6% des patients, n (%)	mFOLFOX6 + BEV (n=183)	FOLFIRI + BEV (n=183)
Tous Els	56 (30,3)	57 (31,1)
Hypertension non contrôlée (grade ≥3)	27 (14,6)	23 (12,6)
Evènements thromboemboliques veineux (grade ≥3)	14 (7,6)	18 (9,8)
Perforation gastro-intestinale	8 (4,3)	4 (2,2)
Saignement autre que pulmonaire/SNC (grade ≥3)	6 (3,2)	4 (2,2)
Evènements thromboemboliques artériels	4 (2,2)	9 (4,9)

Conclusions

- La SSP et la SG n'étaient pas significativement différentes entre mFOLFOX6 + bevacizumab vs FOLFIRI + bevacizumab en 1^e ligne chez ces patients avec CRCm
- Il y avait une tendance à l'amélioration de la SSP et SG* chez les patients KRAS WT vs KRAS muté
- La localisation tumorale n'a pas impacté la SSP ni la SG chez les patients avec KRAS WT ou muté
 - La SSP et la SG étaient plus importantes dans les tumeurs gauches
- Aucun nouveau signal de toxicité n'a été observé

*Données de SG non présentées ici.

CANCER COLORECTAL

**DEUXIÈME LIGNE
(INCLUANT IMMUNOTHÉRAPIE)**

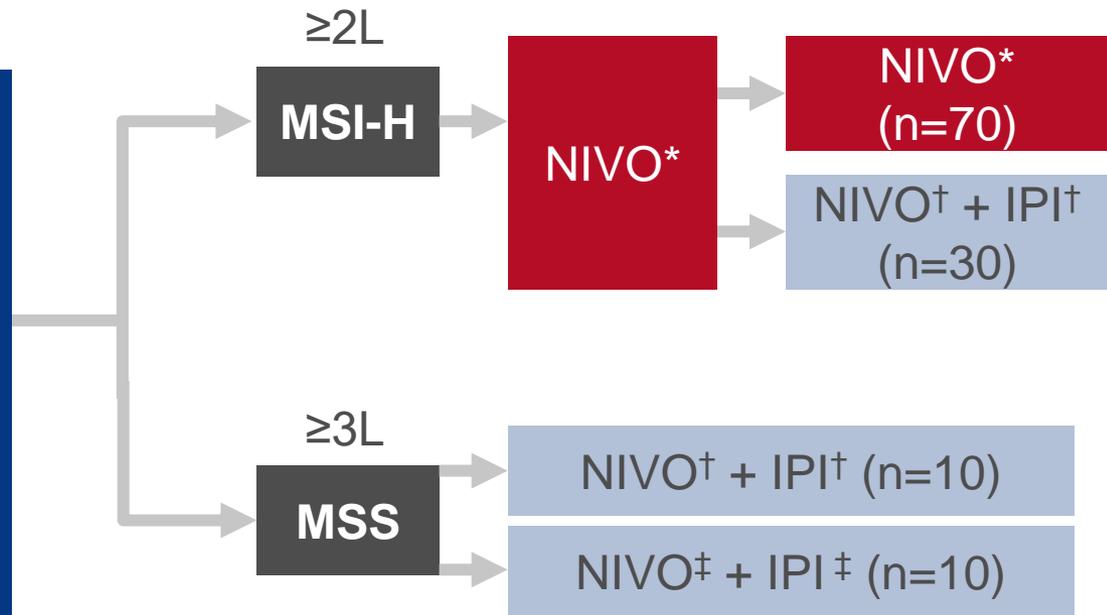
3501: Nivolumab ± ipilimumab chez les patients avec CRC métastatique avec et sans instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H): résultats intermédiaires de CheckMate-142 – Overman MJ, et al

Objectifs

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de nivolumab + ipilimumab vs nivolumab seul chez les patients avec CRCm avec ou sans MSI

Critères d'inclusion

- CRC confirmé histologiquement
 - Maladie en rechute/métastatique
 - ECOG PS ≤1
 - Progression après ≥1 traitement (pour MSI-H) ou après le dernier traitement (pour tous), ou intolérance ou refus de CT
- (n=120)



Critère principal

- TRG (MSI-H; RECIST v1.1)

*3 mg/kg/2S; †NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg/3S puis NIVO 3 mg/kg/2S; ‡NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg/3S puis NIVO 3 mg/kg/2S. NIVO, nivolumab; IPI, ipilimumab.

Critères secondaires/exploratoires

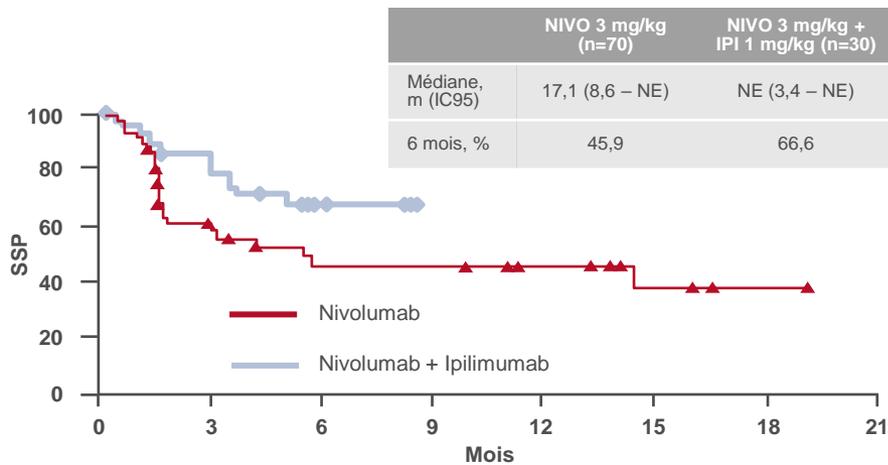
- TRG selon revue centralisée (MSS)
- SG, SSP
- Tolérance

Overman et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3501

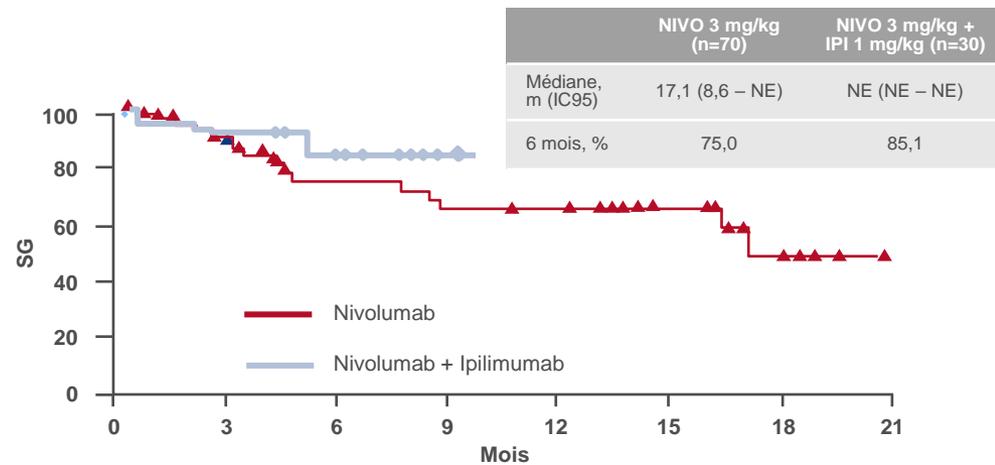
3501: Nivolumab ± ipilimumab chez les patients avec CRC métastatique avec et sans instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H): résultats intermédiaires de CheckMate-142 – Overman MJ, et al

Résultats

SSP, patients MSI-H



SG, patients MSI-H



MSI-H	NIVO 3 mg/kg (n=47)	NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=27)
TRG, % (IC95)	25,5 (15,4 – 38,1)	33,3 (18,6 – 50,9)

MSS	NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg (n=10)	NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=10)
TRG, %	10 (n=1)	0
SSP médiane, mois (IC95)	2,28 (0,62 – 4,40)	1,31 (0,89 – 1,71)
SG médiane, mois (IC95)	11,53 (0,62 - NE)	3,73 (1,22 – 5,62)

3501: Nivolumab ± ipilimumab chez les patients avec CRC métastatique avec et sans instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H): résultats intermédiaires de CheckMate-142 – Overman MJ, et al

Résultats

MSI-H: Els chez ≥15% des patients, %	NIVO 3 mg/kg (n=47)		NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=27)	
	Tous grades	Grade 3–4	Tous grades	Grade 3–4
Tous Els	58,6	14,3	83,3	26,7
Fatigue	18,6	1,4	20,0	0
Diarrhée	14,3	1,4	43,3	0
Prurit	11,4	0	16,7	3,3
Nausées	7,1	0	20,0	0
Fièvre	4,3	0	23,3	0
Arrêt pour EI	5,7	2,9	13,3	13,3

Conclusions

- Le nivolumab seul a une activité encourageante chez les patients avec CRCm et MSI-H
 - L'association nivolumab + ipilimumab a aussi une activité prometteuse dans cette population
- Les réponses aux 2 traitements étaient durables chez les patient MSI-H
- Les 2 traitements avaient des profils de toxicité acceptables, cohérents avec ce qui était connu des précédentes études dans les tumeurs solides

3502: Activité clinique et tolérance du cobimetinib et de l'atezolizumab dans le cancer colorectal – Bendell JC, et al

Objectifs

- Etudier l'efficacité et la tolérance du cobimetinib (inhibiteur de MEK) + atezolizumab (anticorps monoclonal anti-PD-L1) chez les patients avec CRC

Critères d'inclusion

- CRC avec maladie mesurable (RECIST v1.1)
 - ECOG PS \leq 1
- (n=23)

Cobimetinib 20–60 mg/j (21j on/7j off)* + atezolizumab 800 mg IV /2S

Prog

Critère principal

- Tolérance

Critères secondaires

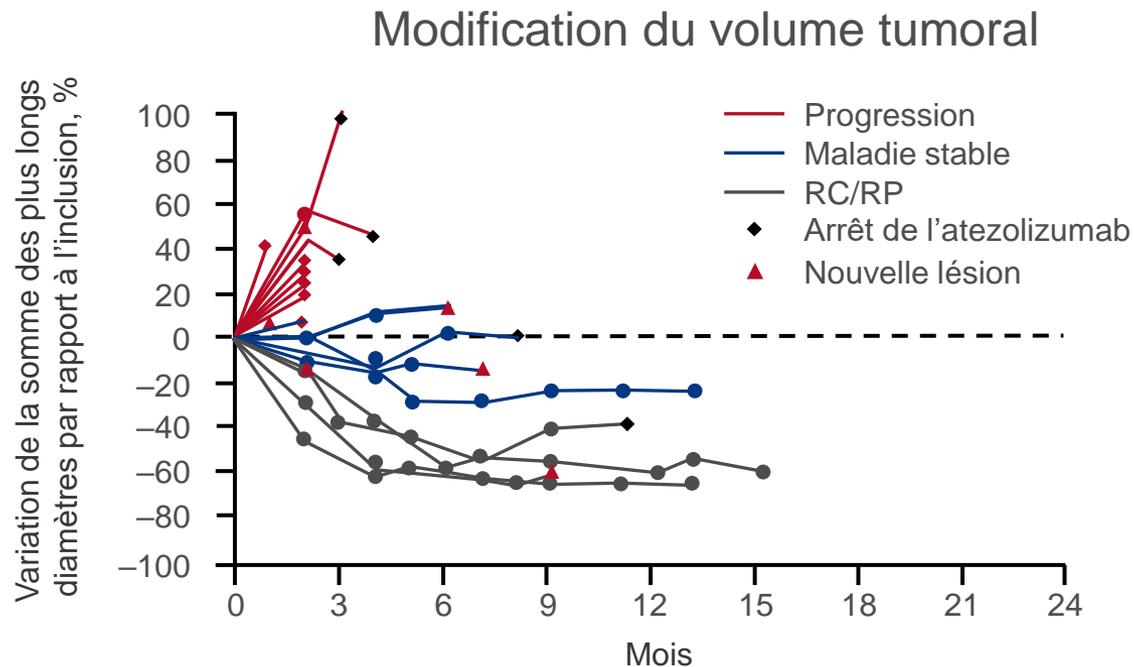
- TRG
- SSP, SG

*Escalade de dose

3502: Activité clinique et tolérance du cobimetinib et de l'atezolizumab dans le cancer colorectal – Bendell JC, et al

Résultats

	SSP 6 mois, % (IC95)	SG 6 mois, % (IC95)	TRG, % (IC95)
KRAS muté (n=20)	39 (0,16 – 0,61)	77 (0,57 – 0,97)	20 (5,7 – 43,7)
Tous patients (n=23)	35 (0,14 – 0,56)	72 (0,52 – 0,93)	17 (5,0 – 38,8)



3502: Activité clinique et tolérance du cobimetinib et de l'atezolizumab dans le cancer colorectal – Bendell JC, et al

Résultats

Els, n (%)	n=23
Tous Els	23 (100)
Grade 3	8 (35)
Grade 4	0
Grade 5	0
EIGs	2 (9)
Arrêt du cobimetinib pour toxicité	4 (17)
Arrêt de l'atezolizumab pour toxicité	0

Conclusions

- L'association cobimetinib + atezolizumab a montré une réponse clinique supérieure à ce qui était attendu avec l'un ou l'autre des traitements seuls dans le CRC MSS
- Ces données suggèrent que le cobimetinib peut sensibiliser les tumeurs à l'atezolizumab en augmentant l'expression de MHC I sur les cellules tumorales et en facilitant l'accuulation des cellules T CD8*
- L'association a été bien tolérée à la dose maximale
- La phase d'extension de l'étude est en cours

*Données non présentées ici.

3514: Bevacizumab ou cetuximab plus chimiothérapie après progression suivant bevacizumab plus chimiothérapie chez les patients avec CRC métastatique KRAS WT: une étude de phase II randomisée (Prodige 18 – Accord 22) – Hiret S, et al

Objectifs

- Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie en crossover (FOLFIRI/mFOLFOX6) + bevacizumab ou cetuximab, après progression suivant bevacizumab + CT chez des patients avec CRCm KRAS WT

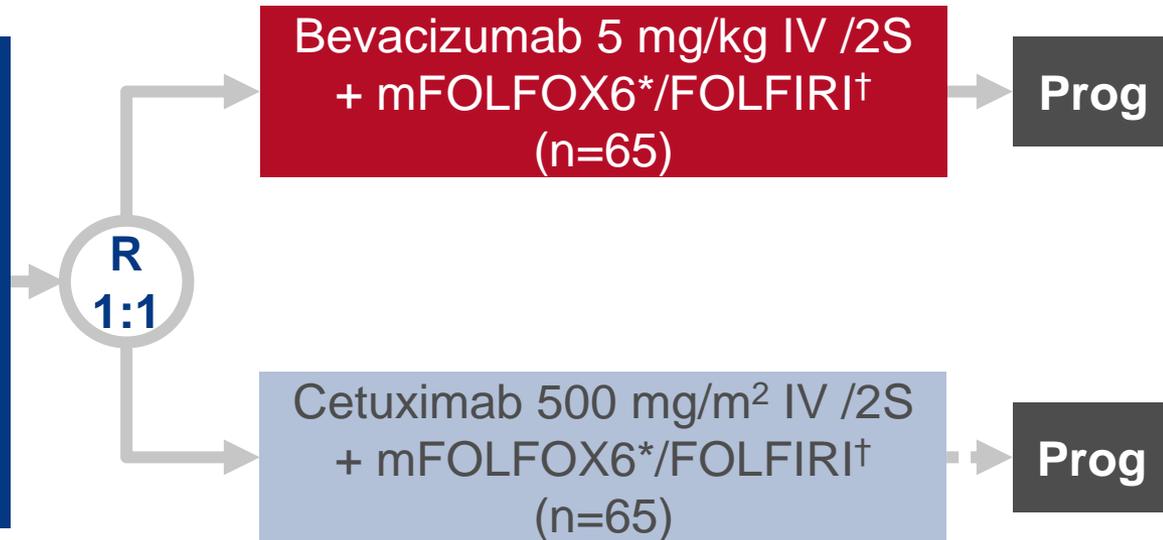
Critères d'inclusion

- CRCm KRAS WT
 - Progression après CT de 1^e ligne (5FU + irinotecan ou oxaliplatine + bevacizumab)
 - ECOG PS ≤ 1
- (n=133)

Critère principal

- SSP à 4 mois

*Oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m² IV, 5FU 400 mg/m² bolus IV + 5FU 2400 mg/m² IV; †Irinotecan 180 mg/m², leucovorine 400 mg/m² IV, 5FU 400 mg/m² bolus IV + 5FU 2400 mg/m² IV.



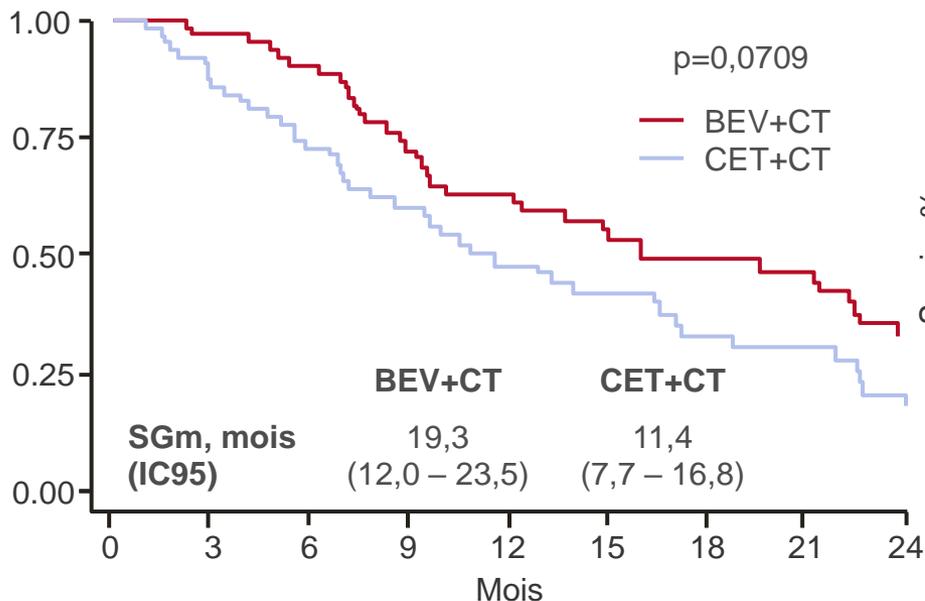
Critères secondaires

- TRG, SSP médiane, SG
- Tolérance, qualité de vie

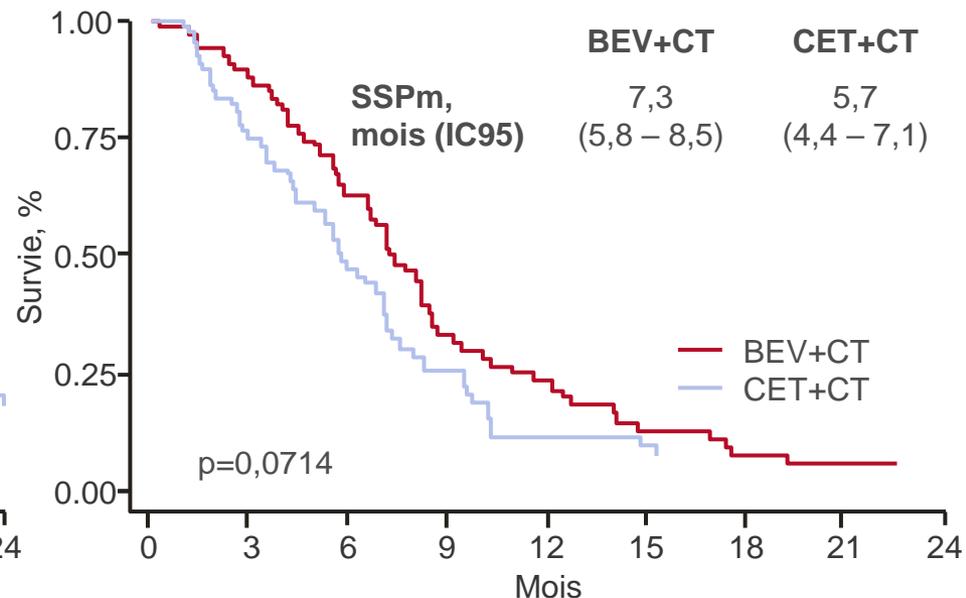
3514: Bevacizumab ou cetuximab plus chimiothérapie après progression suivant bevacizumab plus chimiothérapie chez les patients avec CRC métastatique KRAS WT: une étude de phase II randomisée (Prodige 18 – Accord 22) – Hiret S, et al

Résultats

SG



SSP



	Bevacizumab + CT (n=65)	Cetuximab + CT (n=65)
SSP à 4 mois, % (IC95)	81,5 (71,8 – 91,2)	67,7 (56,0 – 79,4)
TRG, % (IC95)	24,6 (13,9 – 35,4)	32,3 (20,2 – 44,2)

3514: Bevacizumab ou cetuximab plus chimiothérapie après progression suivant bevacizumab plus chimiothérapie chez les patients avec CRC métastatique KRAS WT: une étude de phase II randomisée (Prodige 18 – Accord 22) – Hiret S, et al

Conclusions

- **Chez les patients avec CRCm KRAS WT ayant progressé sous bevacizumab + CT, la poursuite du bevacizumab + crossover de CT était associée dans cette étude avec une amélioration non significative de la SSP et de la SG vs cetuximab + CT**
- **Des stratégies multiples dans le CRCm pourraient permettre de chroniciser la maladie et d'améliorer la SG**
- **Cependant, les stratégies futures devront s'orienter vers les traitements personnalisés, avec une meilleure définition de la résistance et des biomarqueurs de sensibilité au traitement**

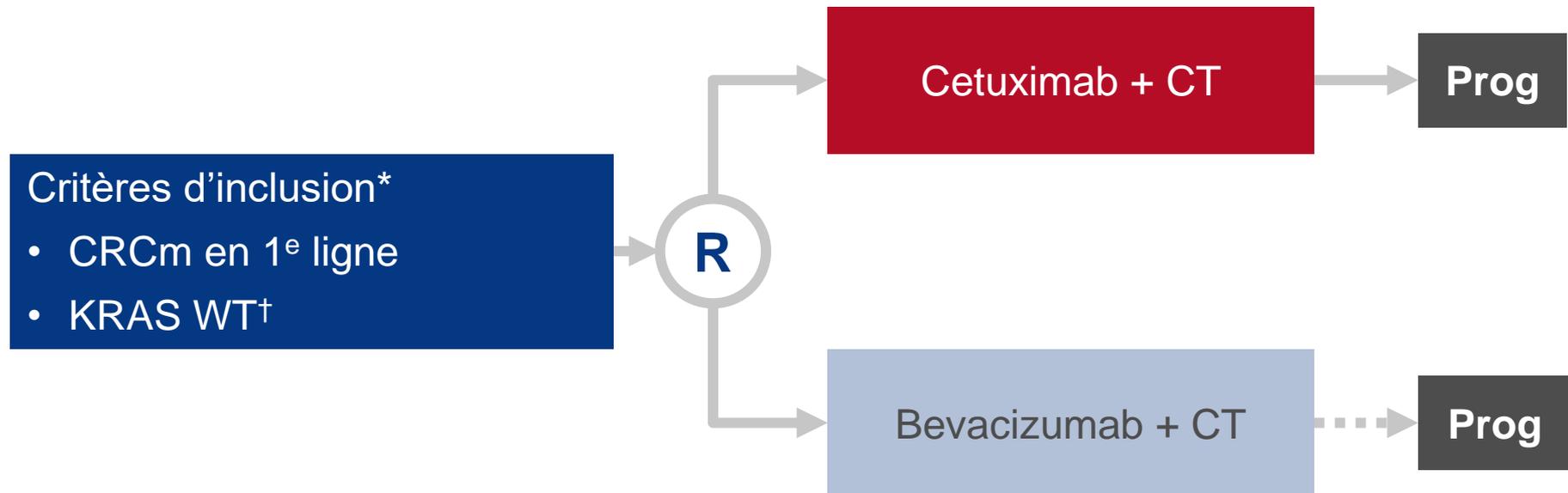
CANCER COLORECTAL

BIOMARQUEURS

3504: Impact de la localisation de la tumeur primitive sur la survie globale et la survie sans progression chez les patients avec CRC métastatique: analyse de l'étude CALGB/SWOG 80405 (Alliance) – Venook AP, et al

Objectifs

- Evaluer l'impact de la localisation de la tumeur primitive (droite vs gauche) sur la survie chez les patients avec CRCm*



Critères de jugement

- SG et SSP selon la localisation de la tumeur primitive (gauche vs droite)

*Analyse post-hoc de CALGB/SWOG 80405;

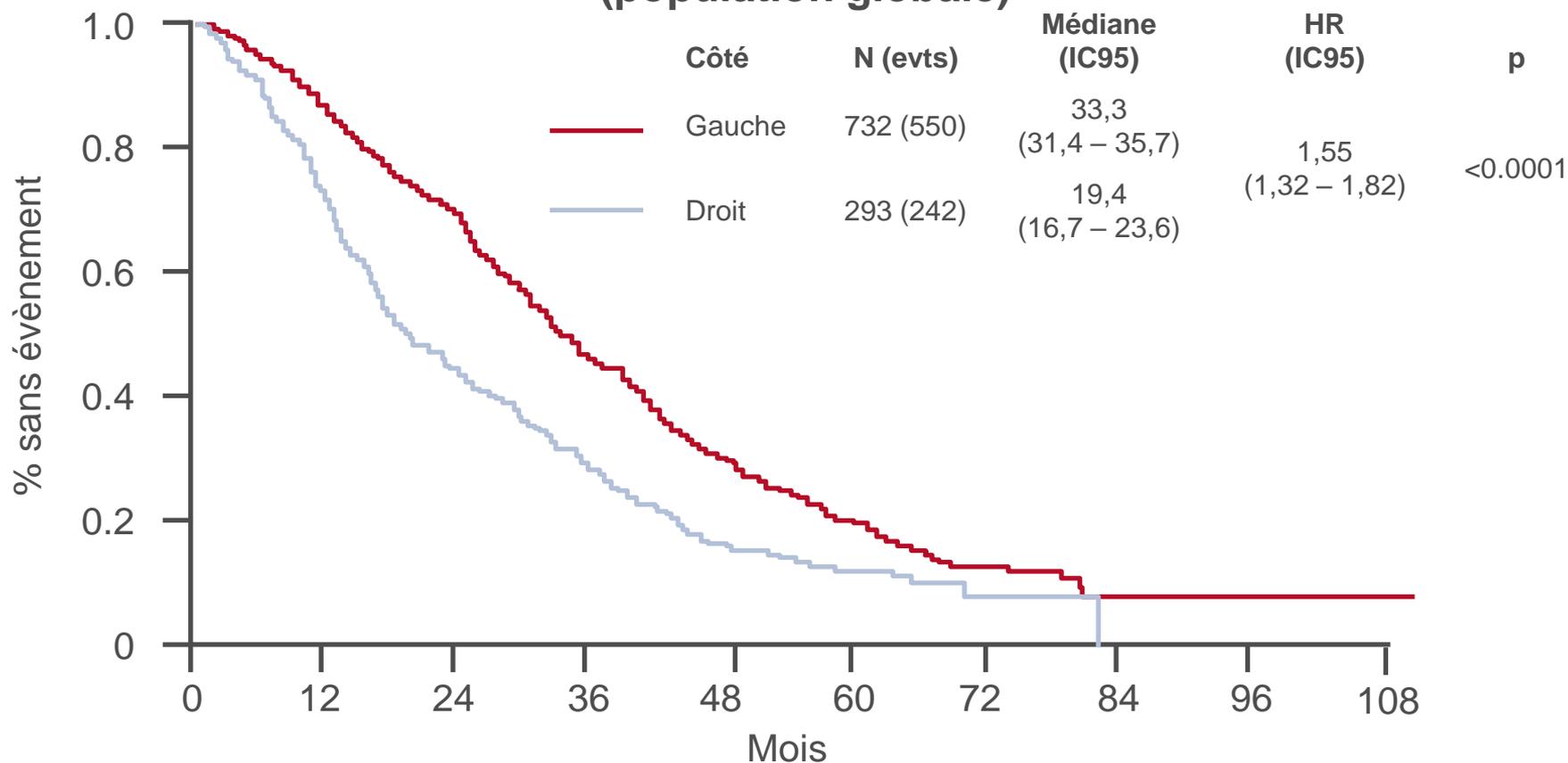
†Avant l'amendement de juin 2008.

Venook et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3504

3504: Impact de la localisation de la tumeur primitive sur la survie globale et la survie sans progression chez les patients avec CRC métastatique: analyse de l'étude CALGB/SWOG 80405 (Alliance) – Venook AP, et al

Résultats

SG selon la localisation de la tumeur primitive (population globale)



3504: Impact de la localisation de la tumeur primitive sur la survie globale et la survie sans progression chez les patients avec CRC métastatique: analyse de l'étude CALGB/SWOG 80405 (Alliance)

– Venook AP, et al

Résultats (droit vs gauche)

KRAS WT	Tous patients (n=1025)	Cetuximab	Bevacizumab
SGm, HR (IC95); p	1,55 (1,32 – 1,82); <0,0001	*1,87 (1,48 – 2,32); <0,0001	1,32 (1,05 – 1,65); 0,01
SSPm, HR (IC95); p	1,03 (1,11 – 1,50); 0,0006	1,56 (1,26 – 1,94); <0,0001	1,06 (0,86 – 1,31); 0,55

Conclusions

- La SG et la SSP étaient plus longues chez les patients avec CRCm KRAS WT ayant une tumeur primitive gauche plutôt que droite
- L'efficacité du cetuximab en 1^e ligne vs bevacizumab varie selon la localisation de la tumeur primitive
- Des biomarqueurs plus précis sont nécessaires à la place de la localisation droite ou gauche de la tumeur pour individualiser le traitement
 - Cependant, à partir de maintenant, les études dans le CRCm devraient stratifier les patients selon la localisation tumorale droite ou gauche
- Ces données sont en faveur du bevacizumab en 1^e ligne chez les patients avec CRCm et tumeur primitive à droite

*Correspond à une augmentation de 19,3 mois de la SGm lorsque la tumeur primitive est à gauche

Venook et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3504

Points clés de discussion

Kimie Ng: le côté de la tumeur a une importance

- Les données de SG médiane montrent que le côté de la tumeur a une valeur pronostique alors que les données sur les traitements montrent une valeur prédictive

Forces	Limitations
Echantillon de grande taille	Analyse post hoc rétrospective
Population de l'essai clinique <ul style="list-style-type: none">• Traitement uniformisé• Suivi standardisé• Information détaillée sur les facteurs pronostiques• Pronostic vs prédictif	Pas d'étude des sous-sites individuels du colon
	Codon 12/13 de KRAS WT seulement
	Pas d'informations moléculaires
	Généralisation

Points clés de discussion

Kimie Ng: le côté de la tumeur a une importance

- Cette étude semble avoir confirmé les associations pronostiques ainsi que les implications prédictives étudiées
- Les anticorps EGFR devraient-ils être interrompus en 1^e ligne chez les patients avec des tumeurs primitives droites? Ceci reste à déterminer
- Une analyse complète, moléculaire et génétique des échantillons des études de phase 2 et 3 serait intéressante ainsi qu'une analyse plus détaillée des différences biologiques entre les différents sites du colon droit et gauche
- Ces données sont en accord avec les résultats préalables de l'étude FIRE-3, qui avait montré une amélioration de la SG des tumeurs gauches vs droites chez les patients recevant FOLFIRI + cetuximab
 - **FOLFIRI + cetuximab**: HR 0,26 (IC95 0,16 – 0,42); p<0,0001
 - **FOLFIRI + bevacizumab**: HR 0,63 (IC95 0,41 – 0,97); p=0,034

3505: Relation entre côté de la tumeur primitive et pronostic dans le CRC – Schrag D, et al

Objectifs

- Evaluer l'impact de la localisation de la tumeur primitive (droite vs gauche) sur la SG dans des cohortes de patients avec CRC

Méthodologie

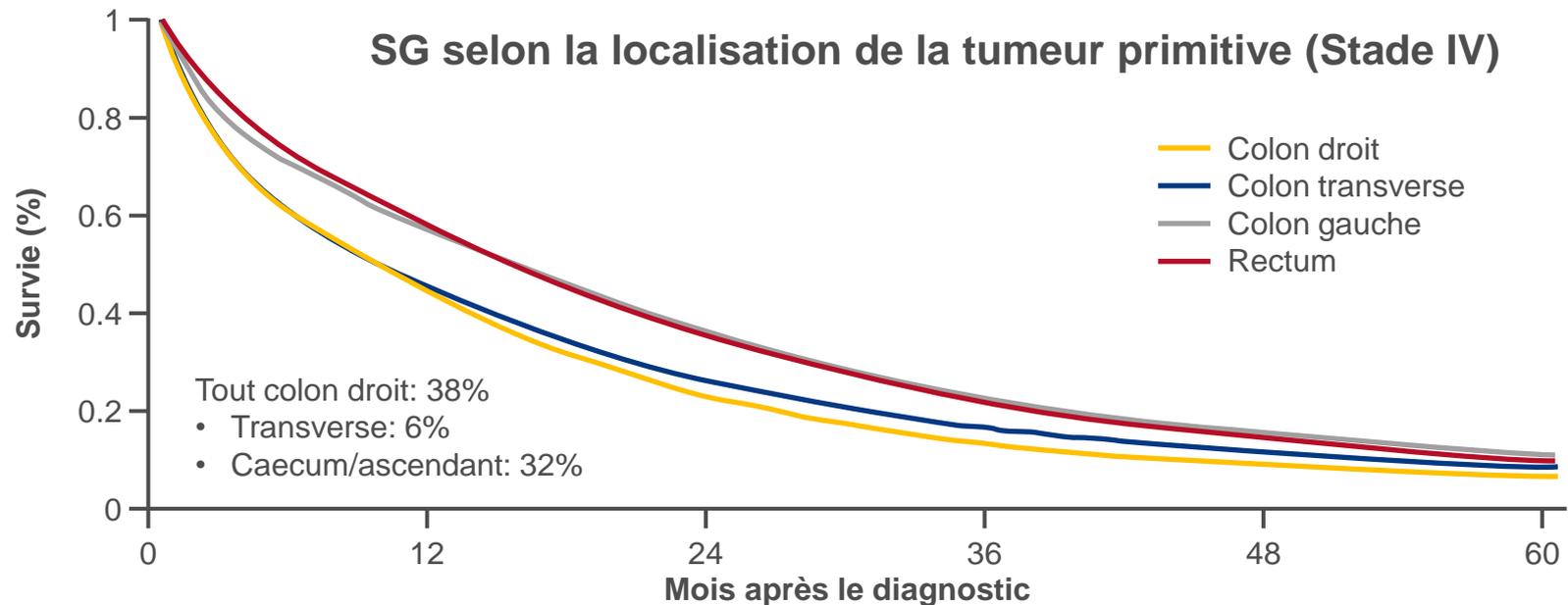
- Les patients diagnostiqués entre 2000 et 2012 avec un CRC dans une région SEER ont été catégorisés par stade au diagnostic et suivis jusqu'au décès jusqu'à la fin de 2013
- Le site de la tumeur primitive était caractérisé comme colon droit (du caecum au colon transverse), colon gauche (de l'angle splénique au colon sigmoïde descendant), rectosigmoïde et rectum
- Critère principal: SG
- Covariables:
 - Age, sexe, race, origine ethnique, statut marital, chirurgie, année du diagnostic et stade de la tumeur

3505: Relation entre côté de la tumeur primitive et pronostic dans le CRC – Schrag D, et al

Résultats

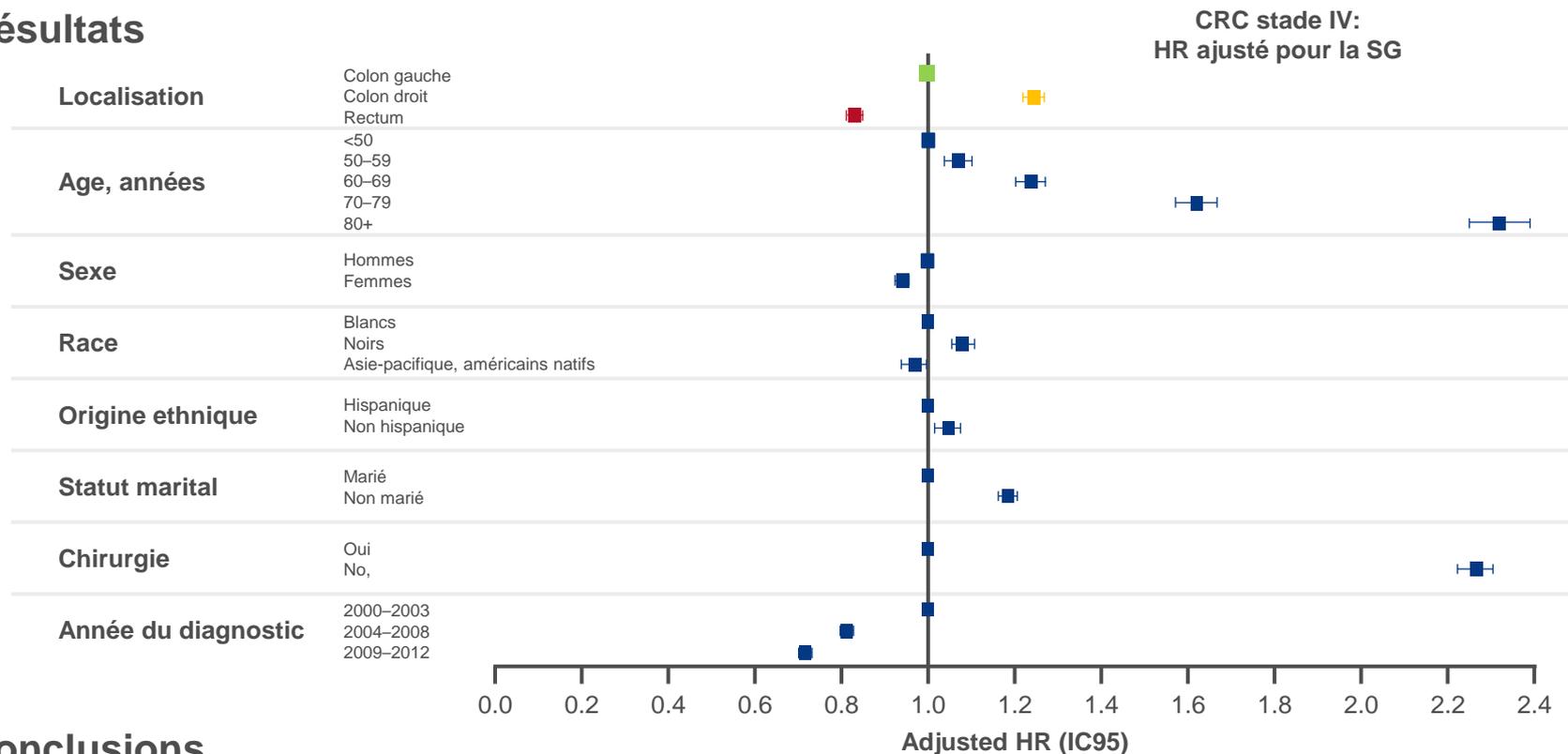
SG (Stade IV; n=64 770)	HR ajusté	IC95
Colon droit vs gauche	1,25	1,22 – 1,27
Rectum vs colon gauche	0,83	0,81 – 0,85

SGm, mois	Colon droit	Colon gauche	Rectum	Différence (droit vs gauche)
Stade IV	9,5	15,5	15,5	6
Stade III	62,5	93,5	85,5	31



3505: Relation entre côté de la tumeur primitive et pronostic dans le CRC – Schrag D, et al

Résultats



Conclusions

- Les tumeurs primitives droites ont un moins bon pronostic chez les patients avec CRC
- Le pronostic s'améliore pour les tumeurs droites et gauches au cours du temps
- La localisation tumorale pourrait être intéressante, surtout lorsque les données génomiques seront disponibles

3506: Association entre site de la tumeur primitive, caractéristiques moléculaires, survie sans progression et survie globale dans le CRC après traitement anti EGFR – Lee MS, et al

Objectifs

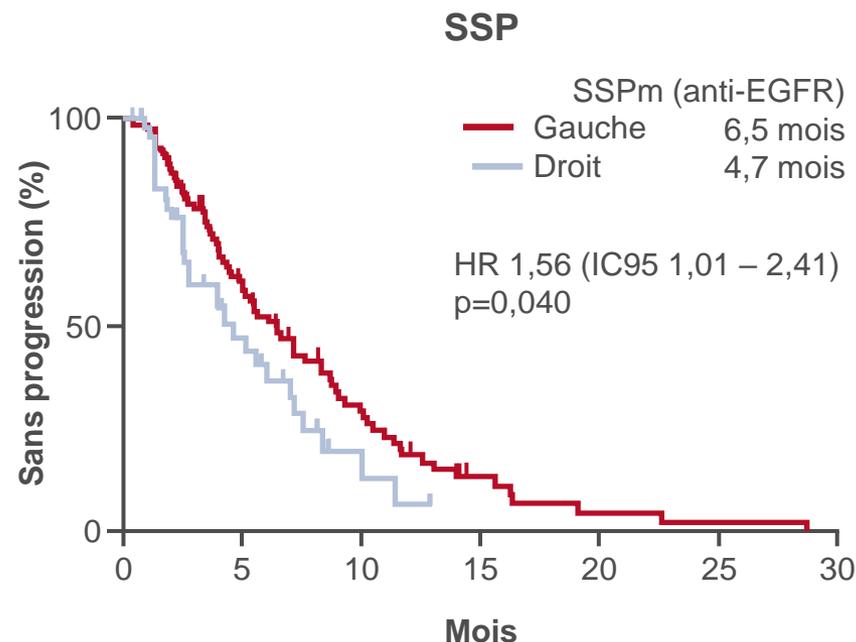
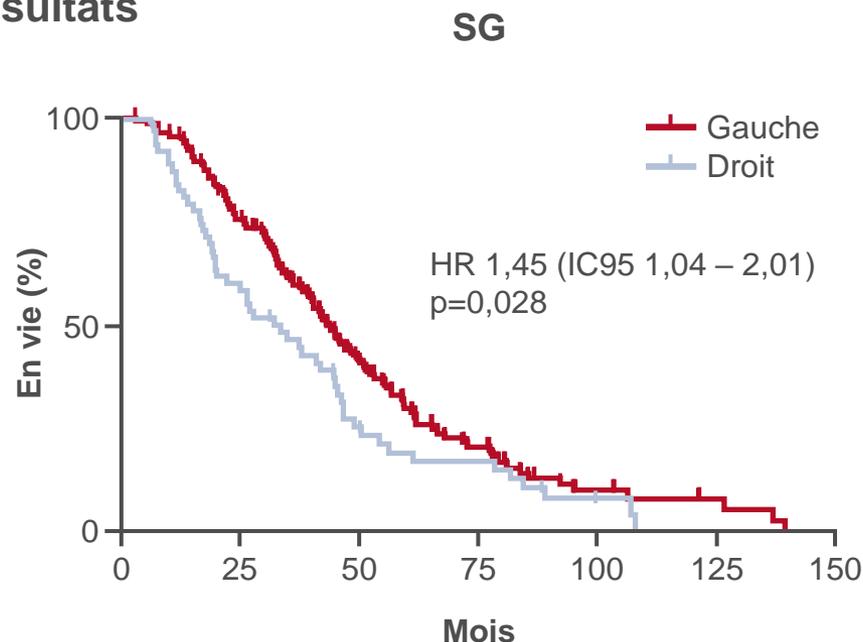
- Evaluer l'effet de la localisation de la tumeur primitive (droite vs gauche) sur la survie après traitement anti EGFR chez des patients avec CRCm et explorer l'association entre les sous-types moléculaires de CRC et le site de la tumeur primitive

Méthodologie

- Du tissu tumoral de 195 patients avec CRCm KRAS WT réfractaire au 5FU a été étudié pour le statut CIMP (haut ou bas) pour les gènes suivants, par pyroséquençage au bisulfite et PCR:
 - *MINT1, MINT2, MINT31, p14, p16, hMLH1*
- Le statut *NRAS, BRAF + PIK3CA* a été déterminé par séquençage de nouvelle génération
- Le statut MSI a été évalué par IHC ou PCR
- Des analyses univariées et des analyses de régression de Cox multivariées ont été conduites avec imputations multiples

3506: Association entre site de la tumeur primitive, caractéristiques moléculaires, survie sans progression et survie globale dans le CRC après traitement anti EGFR – Lee MS, et al

Résultats



SSP, localisation droite	HR (IC95)	p
Population globale	1,32 (0,81 – 2,16)	0,27
BRAF muté	1,96 (1,04 – 3,70)	0,04
NRAS muté	1,97 (1,16 – 3,33)	0,01
CIMP haut	1,80 (1,02 – 3,17)	0,04

3506: Association entre site de la tumeur primitive, caractéristiques moléculaires, survie sans progression et survie globale dans le CRC après traitement anti EGFR – Lee MS, et al

Résultats

Sous-type de CRC, n (%)	Droit (n=68)	Gauche (n=61)
CMS 1 (immune)	33 (49)	5 (8)
CMS 2 (canonique)	22 (32)	37 (61)
CMS 3 (métabolique)	6 (9)	2 (3)
CMS 4 (mésenchymateux)	7 (10)	17 (28)

Conclusions

- Chez les patients avec CRCm, les tumeurs primitives droites sont associées à une moindre SG et SSP après traitement anti-EGFR
- Les analyses moléculaires suggèrent que ces tumeurs sont impactées par BRAF, hyperméthylation et des schémas d'expression génique différents
- La biologie sous-jacente pourrait expliquer l'effet de la localisation droite des tumeurs sur les résultats du traitement anti EGFR

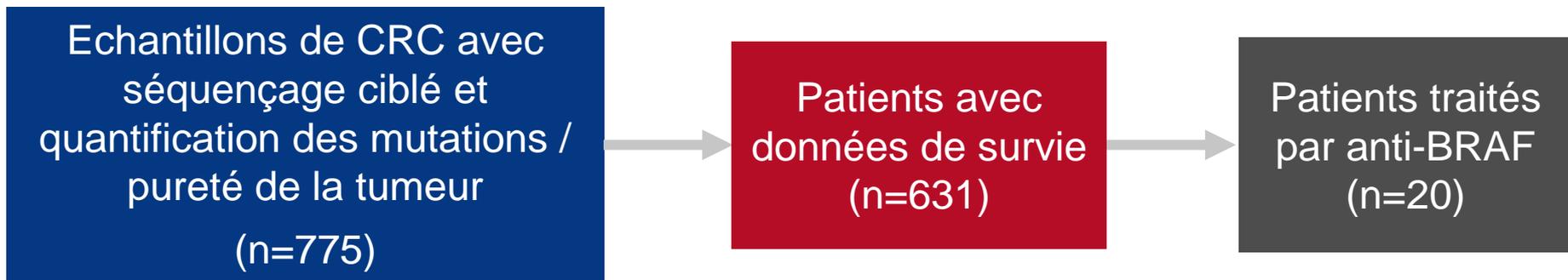
3509: Schémas de clonalité des mutations drivers révélant l'hétérogénéité génomique spatiotemporelle du CRC

– Dienstmann R, et al

Objectifs

- Etudier les implications cliniques potentielles des mutations drivers dans des échantillons non appariés primitif vs métastatique de tumeurs de patients avec CRC

Méthodologie



- Les valeurs pronostiques et prédictives des fractions d'allèles mutés (FAM)* étaient déterminées pour les tumeurs primitives vs métastases, non appariées

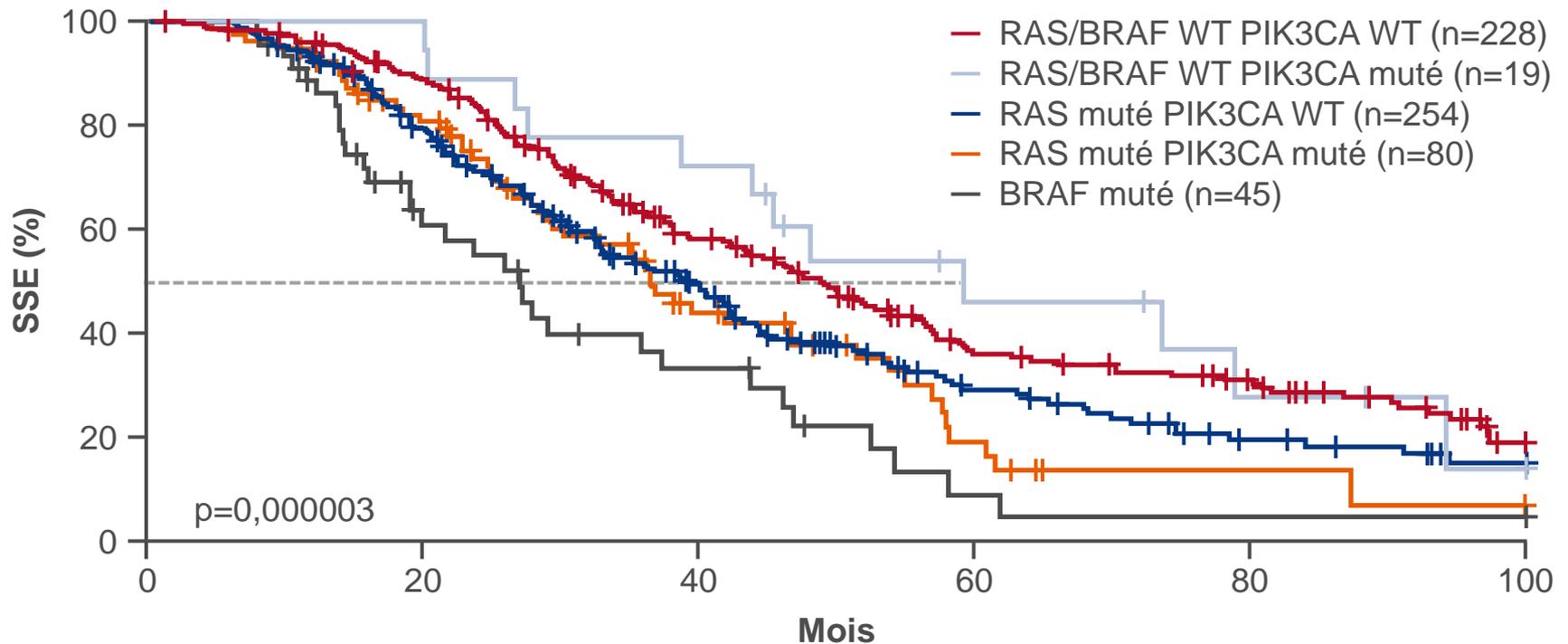
*Définies comme le nombre de mutants par rapport au nombre total d'allèles à un site spécifique d'intérêt du gène.

3509: Schémas de clonalité des mutations drivers révélant l'hétérogénéité génomique spatiotemporelle du CRC

– Dienstmann R, et al

Résultats

SSE (n=631)



Médiane

46 mois, contrôle

55 mois, HR 0,90 (IC95 0,55 – 1,45)

36 mois, HR 1,39 (IC95 1,14 – 1,70)

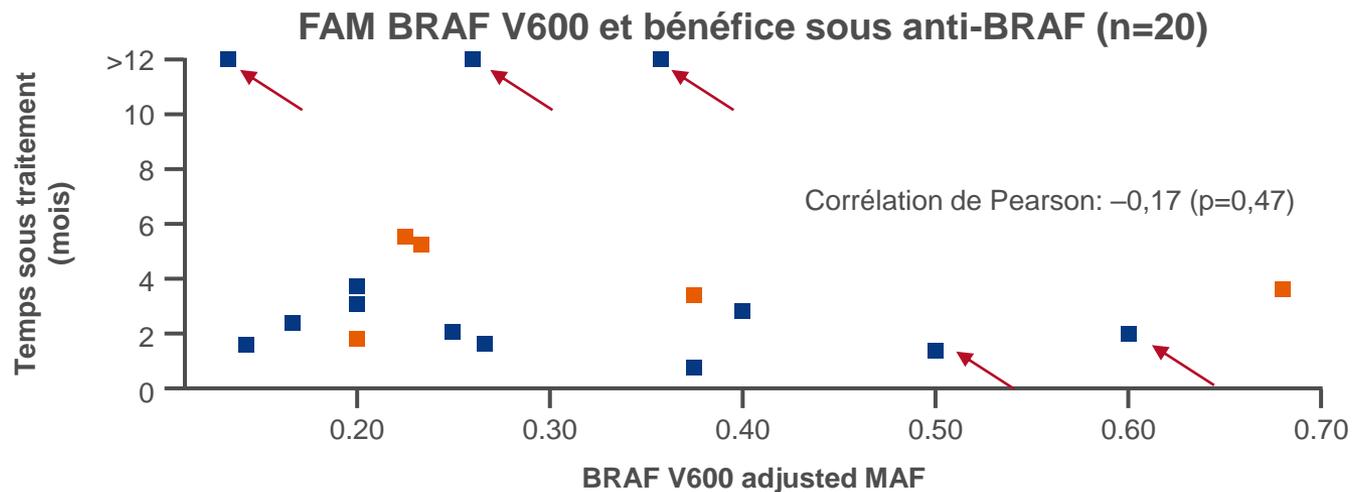
36 mois, HR 1.40 (IC95 1,06 – 1,87)

27 mois, HR 2,30 (IC95 1,63 – 3,27)

3509: Schémas de clonalité des mutations drivers révélant l'hétérogénéité génomique spatiotemporelle du CRC

– Dienstmann R, et al

Résultats



Conclusions

- Cette étude a montré la clonalité des mutations RAS, la sous-clonalité des mutations BRAF V600 ainsi que l'existence d'un sous-groupe de mutations PIK3CA chez ces patients*
- Des différences entre les sites primitifs et métastatiques pour les FAM TP53 et BRAF V600 suggèrent des événements d'acquisition du nombre de copies et une sélection clonale *
- Les mutants RAS et BRAF V600 avaient un impact négatif sur la survie en situation métastatique, quelles que soient les FAMs
- Les FAMs de BRAF V600 dans les tumeurs primitives n'étaient pas prédictives de bénéfices sous thérapie ciblée en situation métastatique

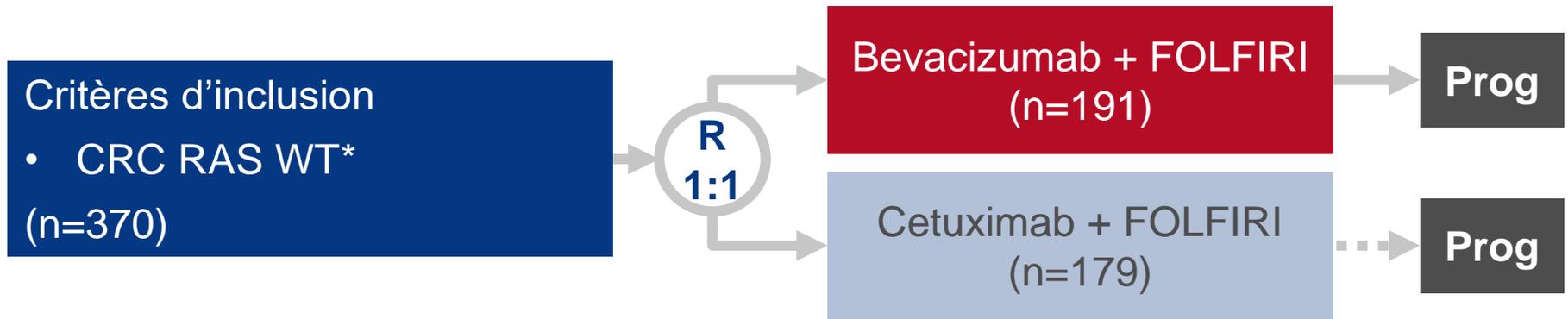
*Données non présentées ici.

3516: MiR 31 3p, biomarqueur prédictif de l'efficacité du cetuximab chez les patients avec CRCm inclus dans l'étude FIRE-3

– Laurent-Puig P, et al

Objectifs

- Déterminer la valeur prédictive de miR-31-3p chez les patients avec CRCm traités en 1^e ligne par FOLFIRI + cetuximab vs FOLFIRI + bevacizumab*



Critères principaux (étude FIRE-3)

- SG, SSP

Critères exploratoires (analyse actuelle)

- SG, SSP et TRG selon le niveau d'expression de miR-31-3p

Expression de miR-31-3p

- L'ARN a été extrait d'échantillons tumoraux FFPE et les niveaux d'expression de miR-31-3p ont été mesurés par qRT-PCR
 - Les patients ont été divisés entre niveau d'expression « bas » ou élevé » selon un seuil prédéterminé

*Sous-analyse de FIRE-3

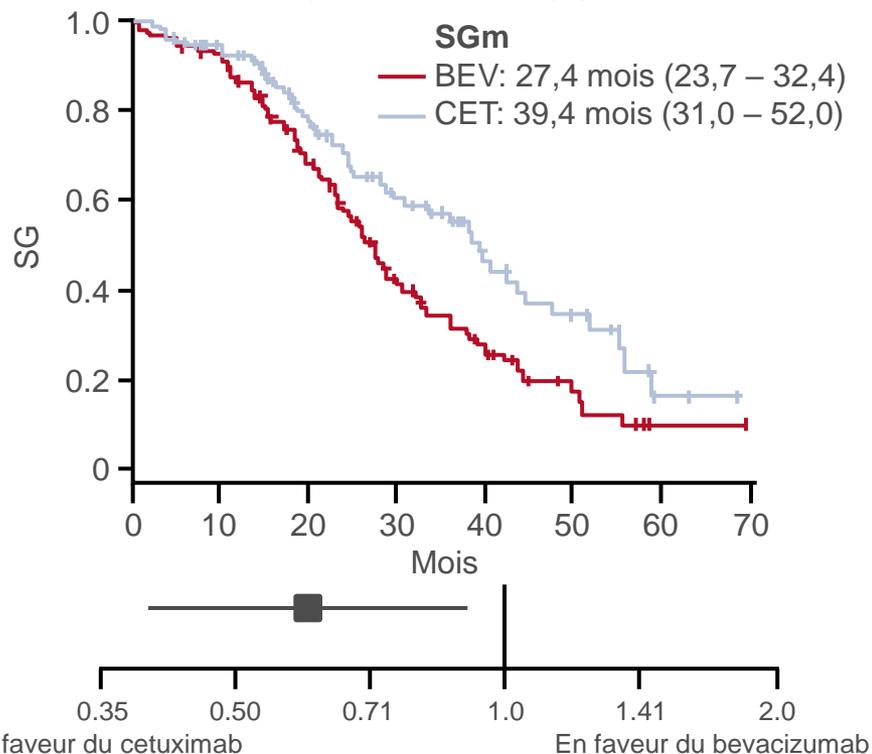
3516: MiR 31 3p, biomarqueur prédictif de l'efficacité du cetuximab chez les patients avec CRCm inclus dans l'étude FIRE-3

– Laurent-Puig P, et al

Résultats

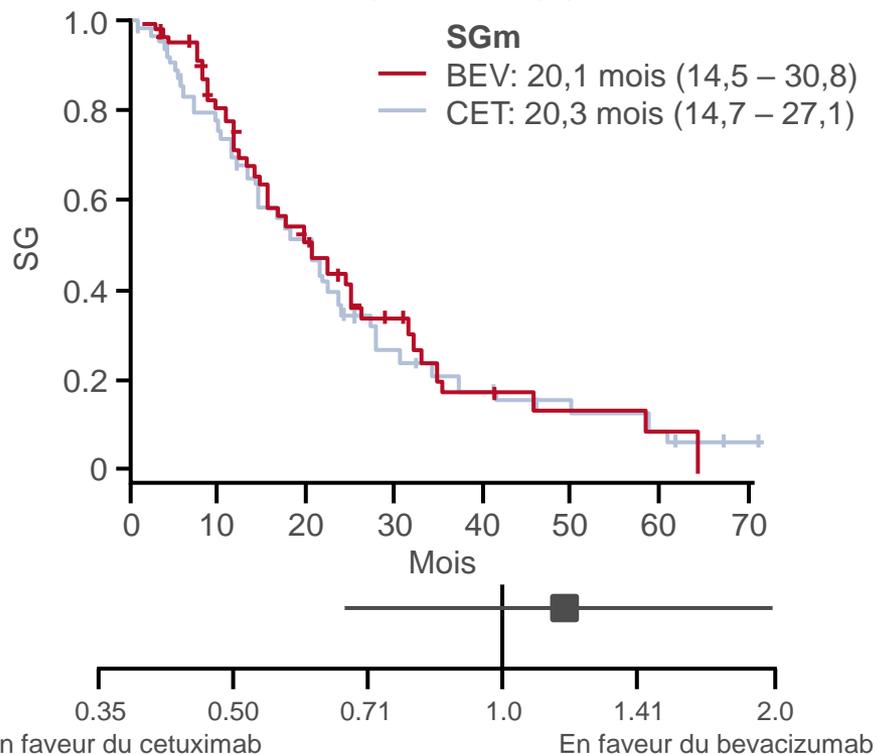
SG: miR-31-3p bas

HR 0,60 (IC95 0,40 – 0,90); p=0,005



SG: miR-31-3p haut

HR 1,10 (0,65 – 1,87); p=0,67



Hétérogénéité de l'effet du traitement: p=0,07; p=0,004*

*Pondération inverse sur le score de propension.

3516: MiR 31 3p, biomarqueur prédictif de l'efficacité du cetuximab chez les patients avec CRCm inclus dans l'étude FIRE-3

– Laurent-Puig P, et al

Résultats

	miR-31-3p bas (n=245)		miR-31-3p haut (n=125)	
	HR (IC95)	p	HR (IC95)	p
SSP	0,82 (0,59 – 1,13)	0,16	1,27 (0,81 – 2,02)	0,24
TRG	3,37 (1,70 – 6,67)	0,0005	1,25 (0,56 – 2,77)	0,59

- TRG, miR-31-3p bas: 63% avec bevacizumab vs 85% avec cetuximab
- TRG, miR-31-3p haut: 55% avec bevacizumab vs 64% avec cetuximab

Conclusions

- Le miR-31-3p a prédit l'effet du cetuximab sur la SG, la SSP et le TRG chez les patients avec CRCm
- Le bénéfice du cetuximab observé dans l'étude FIRE-3 était limité aux patients avec niveaux d'expression de miR-31-3p bas
- L'expression de miR-31-3p est cliniquement utile dans la sélection des patients pour un traitement anti EGFR de 1^e ligne

3517: Validation de l'amplification de HER2 comme biomarqueur prédictif négatif pour le traitement anti EGFR dans le CRCm

– Raghav KP, et al

Objectifs

- Evaluer l'impact de l'amplification de HER2 sur la survie chez les patients avec CRCm traités par anti-EGFR

Critères d'inclusion

- CRCm RAS + BRAF WT (n=213)

Cohorte 1: amplification de HER2 testée (n=114)

Cohorte 2: amplification de HER2 validée (HER2⁺ [n=37], HER2⁻ [n=62]) (n=99)

Critère principal

- SSP

Critère secondaire

- SG

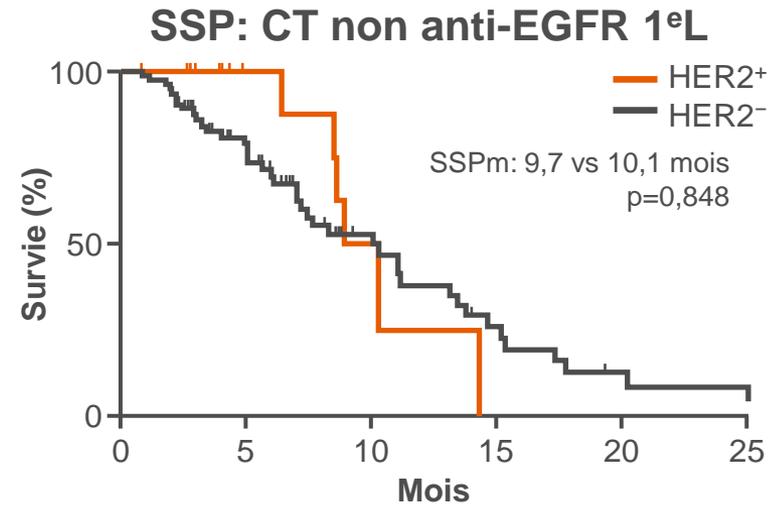
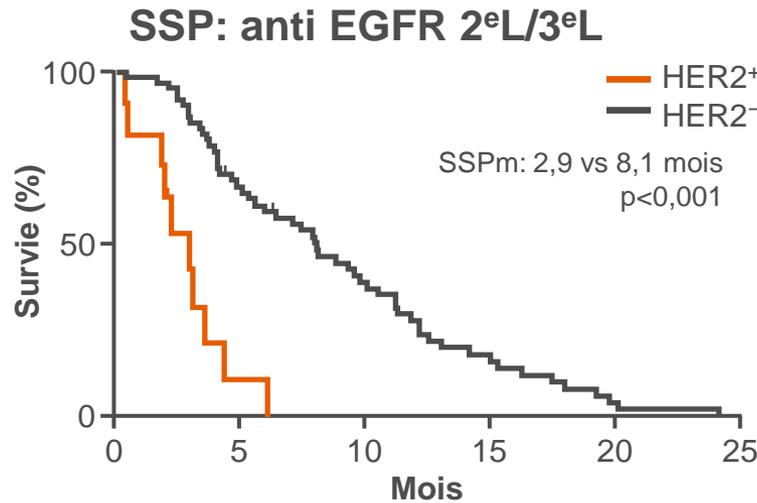
- **Cohorte 1:** l'amplification de HER2 a été évaluée par IHC et double hybridation in-situ
 - L'amplification de HER2 était définie par HER2/CEP17 ≥ 2.2
- **Cohorte 2:** l'amplification de HER2 avait été préalablement identifiée par séquençage de nouvelle génération
 - HER2⁺ défini par ≥ 4 copies

3517: Validation de l'amplification de HER2 comme biomarqueur prédictif négatif pour le traitement anti EGFR dans le CRCm

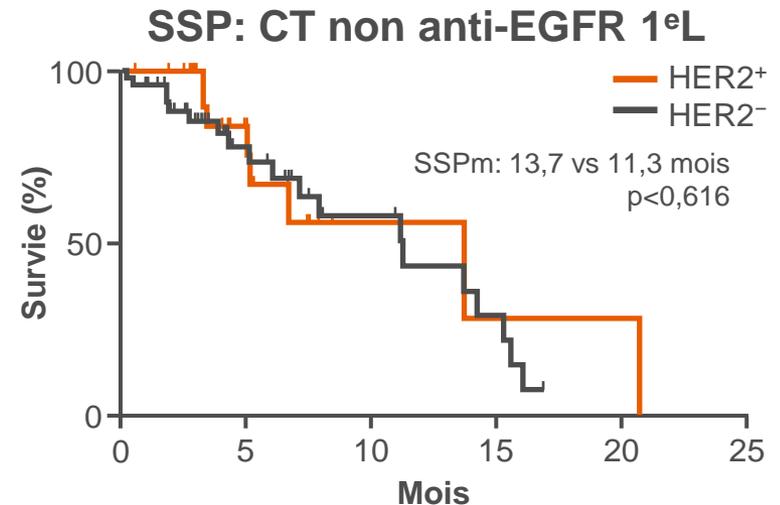
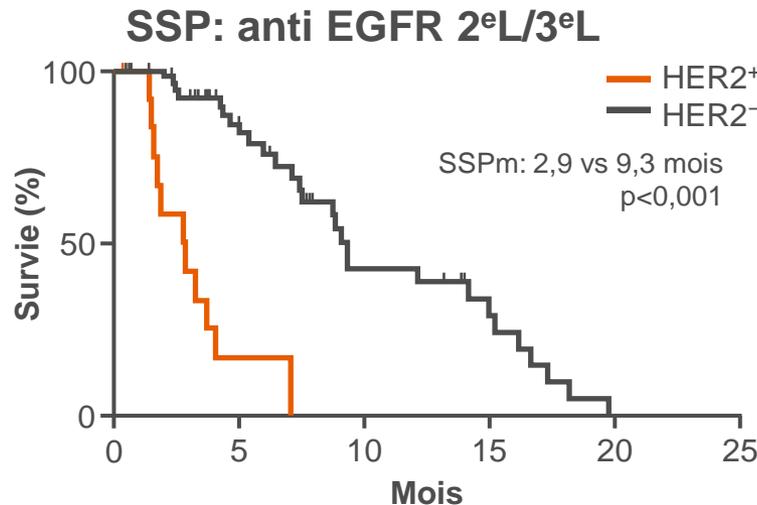
– Raghav KP, et al

Résultats

Cohorte 1



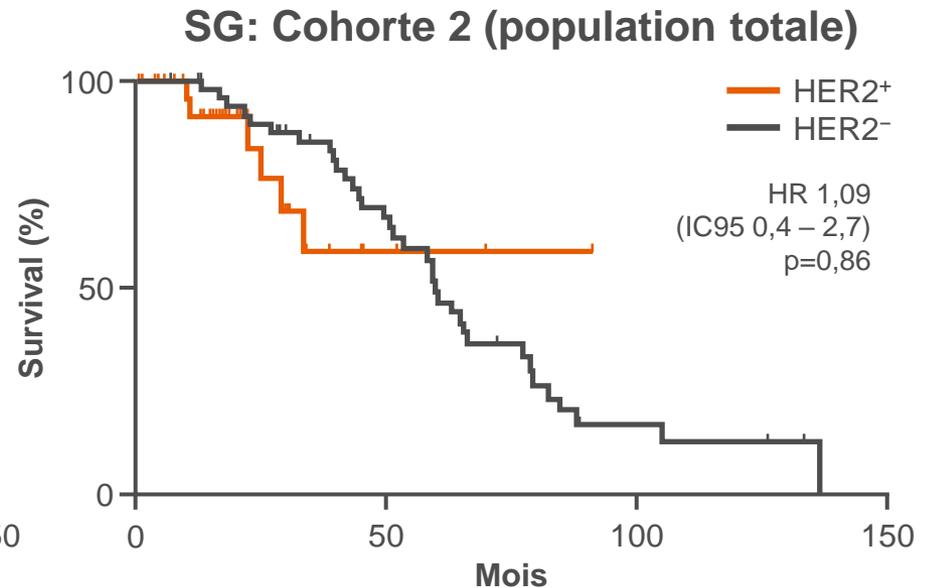
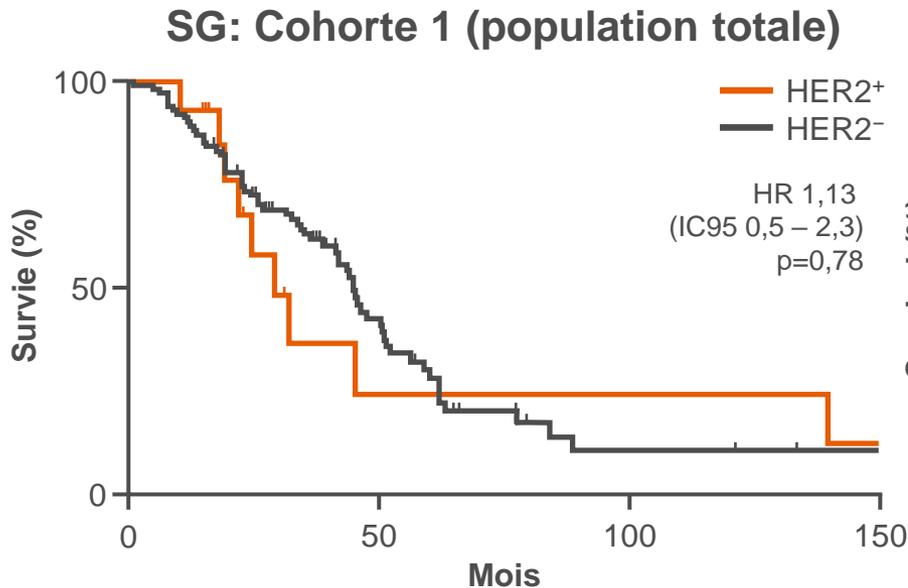
Cohorte 2



3517: Validation de l'amplification de HER2 comme biomarqueur prédictif négatif pour le traitement anti EGFR dans le CRCm

– Raghav KP, et al

Résultats



Conclusions

- Des amplifications de HER2 sont observées dans un sous-groupe particulier de patients avec CRCm
 - Elle sont largement indépendantes des mutations RAS et BRAF V600E
- L'amplification de HER2 est un marqueur prédictif négatif robuste de l'efficacité des anti-EGFR
 - La magnitude de son effet est comparable à celle des mutations RAS

3520: Profil immunologique selon la classification moléculaire consensus (CMS) d'échantillons de tumeurs primitives et métastases hépatiques de CRC: implications pour le ciblage immunologique des CRC proficients pour le mismatch repair – Reilley M, et al

Objectifs

- Réaliser un profil immunologique des tumeurs primitives (MSI + MSS) et des échantillons de métastases hépatiques chez les patients avec CRC

Méthodologie

- Echantillons tumoraux archivés analysés par IHC:
 - 23 tumeurs primitives MSI
 - 45 tumeurs primitives MSS
 - 34 métastases hépatiques non traitées
- Utilisation de marqueurs des cellules T, B, et des lignées myéloïdes
- Evaluation des marqueurs immunitaires régulateurs de surface et du CMS pour étude d'éventuelles corrélations:
 - CMS1: MSI immune, 14%
 - CMS2: Canonique, 37%
 - CMS3: Métabolique, 13%
 - CMS4: Mésenchymateux, 23%
- Le pourcentage d'expression moyen des marqueurs de surface a été calculé pour chaque groupe

3520: Profil immunologique selon la classification moléculaire consensus (CMS) d'échantillons de tumeurs primitives et métastases hépatiques de CRC: implications pour le ciblage immunologique des CRC proficients pour le mismatch repair – Reilley M, et al

Résultats

- **Infiltrats de cellules T et macrophages**
 - Les métastases hépatiques contenaient significativement plus de macrophages que les tumeurs primitives (TP) ($p < 0,01$)
 - Les TP MSI avaient des niveaux de cellules CD8+ plus élevés ($p < 0,01$) et des niveaux similaires de cellules CD4+
 - Les TP contenaient plus d'infiltrats de cellules T que les métastases ($p < 0,01$)
- **PD-1/PD-L1 dans les tumeurs MSI-H et par sous-type CMS**
 - L'expression de PD-L1 était significativement plus élevée dans les infiltrats MSI-H ($p < 0,01$)
 - L'infiltrat par les cellules T CD8+ était le plus important dans les CMS1 ($p < 0,01$)
 - Les tumeurs CMS1 avaient des niveaux significativement plus élevés d'expression de PD-L1 ($p < 0,01$)
- **OX40 et ICOS selon le sous-type CMS**
 - Les CMS3 avaient des niveaux plus élevés de OX40 dans le centre de la tumeur ($p = 0,05$) et les marges d'invasion ($p < 0,01$) que les autres sous-types
 - Les CMS3 avaient aussi une expression plus élevée de ICOS dans le centre de la tumeur ($p < 0,05$) par rapport aux autres sous-types

3520: Profil immunologique selon la classification moléculaire consensus (CMS) d'échantillons de tumeurs primitives et métastases hépatiques de CRC: implications pour le ciblage immunologique des CRC proficients pour le mismatch repair – Reilley M, et al

Résultats

- Infiltrat de cellules T régulatrices
 - Une proportion plus importante de cellules Treg était présente dans les TP que dans les métastases ($p < 0,01$)

Conclusions

- Ces données sont en faveur du blocage de PD-1/PD-L1 dans les tumeurs CMS1 et MSI
- Les métastases hépatiques semblent avoir des infiltrats de cellules myéloïdes prédominants, distincts de ceux des TP
- Le sous-type CMS3 de CRC avait une expression augmentée de OX40 + ICOS
 - Ce schéma d'expression des marqueurs immunitaires de surface suggère un bénéfice potentiel des combinaisons des nouvelles immunothérapies
- La proportion plus importante de Tregs dans les TP par rapport aux métastases hépatiques peut avoir des implications thérapeutiques

CANCER COLORECTAL

ENDOSCOPIE ET CHIRURGIE

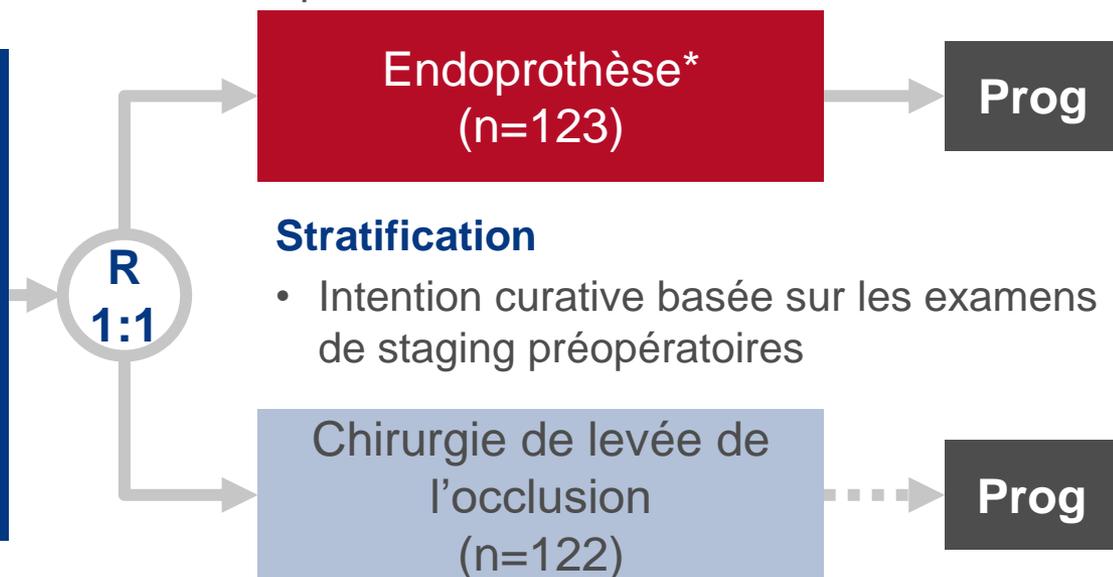
3507: CREST: étude randomisée de phase III de stent colique comme pont jusqu'à la chirurgie dans le CRC obstructif – résultats de l'étude ColoRectal Endoscopic Stenting Trial (CREST) du Royaume Uni – Hill J, et al

Objectifs

- Evaluer les effets du stent endoluminal vs chirurgie en urgence sur les résultats et la qualité de vie (QoL) chez des patients avec CRC potentiellement curable

Critères d'inclusion

- CRC gauche
 - Preuve radiologique d'occlusion
 - Absence de péritonite ou de perforation
- (n=245)



Critères principaux

- Durée de séjour à l'hôpital
- Mortalité à 30 jours

Critères secondaires

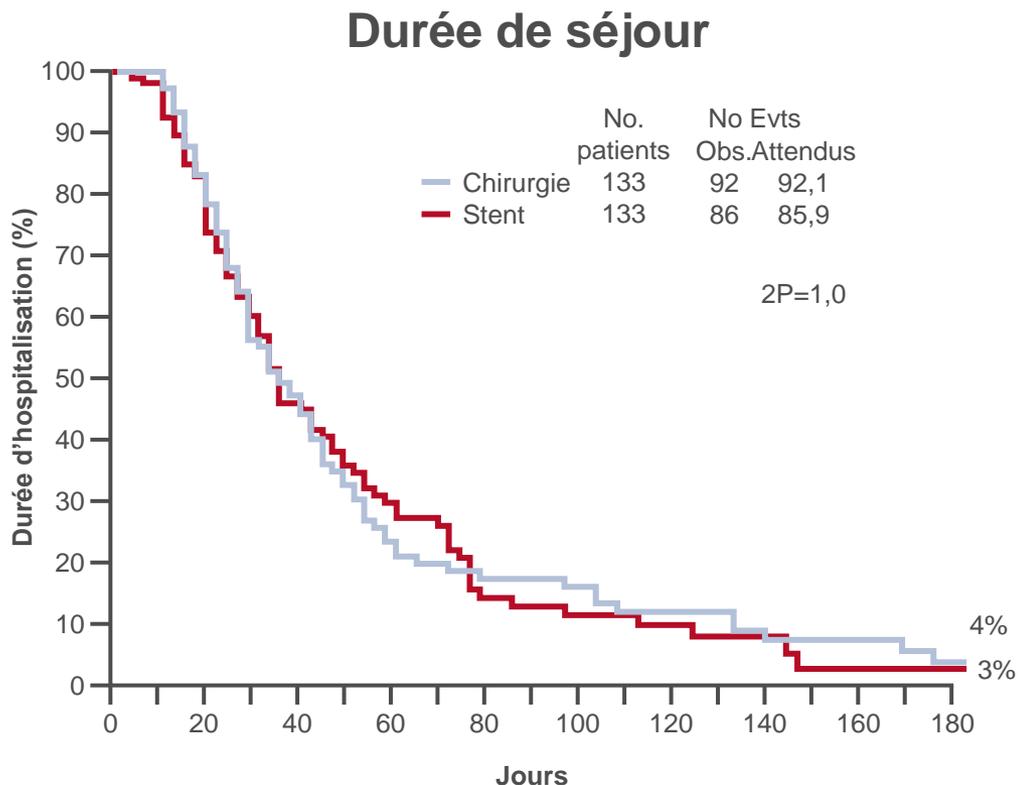
- Pose complète du stent, taux de complications
- Présence/durée de stomie/anastomose
- SG à 6 mois; SSM à 3 ans
- QoL, morbidité périopératoire

*Technique endoscopique/fluoroscopique avec chirurgie élective 1-4 semaines plus tard

3507: CREST: étude randomisée de phase III de stent colique comme pont jusqu'à la chirurgie dans le CRC obstructif – résultats de l'étude ColoRectal Endoscopic Stenting Trial (CREST) du Royaume Uni – Hill J, et al

Résultats

	Stent	Chirurgie
Jours d'hospitalisation (patients en situation curative avec données à 1 an)		
N	86	92
Médiane (IQR)	14,5 (9 – 24)	13,5 (9,5 – 22,5)
Mortalité à J30		
N	5	6
Jours entre randomisation et décès		
Médiane (IQR)	7 (6 – 15)	5 (3 – 9)



3507: CREST: étude randomisée de phase III de stent colique comme pont jusqu'à la chirurgie dans le CRC obstructif – résultats de l'étude ColoRectal Endoscopic Stenting Trial (CREST) du Royaume Uni – Hill J, et al

Résultats

	Stent	Chirurgie en urgence
Stomies, %	46	69
p		0,001
Tous décès, n/N	59/123	47/122
Décès, patients avec cancer	58/120	47/109
Complications chirurgicales*	48	45

- La QoL et les soins intensifs n'étaient pas significativement différents à 3 et à 12 mois

Conclusions

- **Chez les patients avec un CRC potentiellement curable, l'endoprothèse comme pont jusqu'à la chirurgie a montré un taux de succès clinique de 80% et a significativement réduit les stomies**
- **La mortalité, la durée de séjour et la QoL étaient similaires entre stent et chirurgie en urgence**
- **L'endoprothèse semble être une alternative raisonnable à la chirurgie en urgence**

*Évaluées par la classification de Clavien-Dindo.

3508: Etude randomisée comparant excision mésorectale avec ou sans curage ganglionnaire latéral pour des cancers du bas rectum stade II, III: analyse du critère principal de l'étude du Japan Clinical Oncology Group JCOG0212 – Fujita S, et al

Objectifs

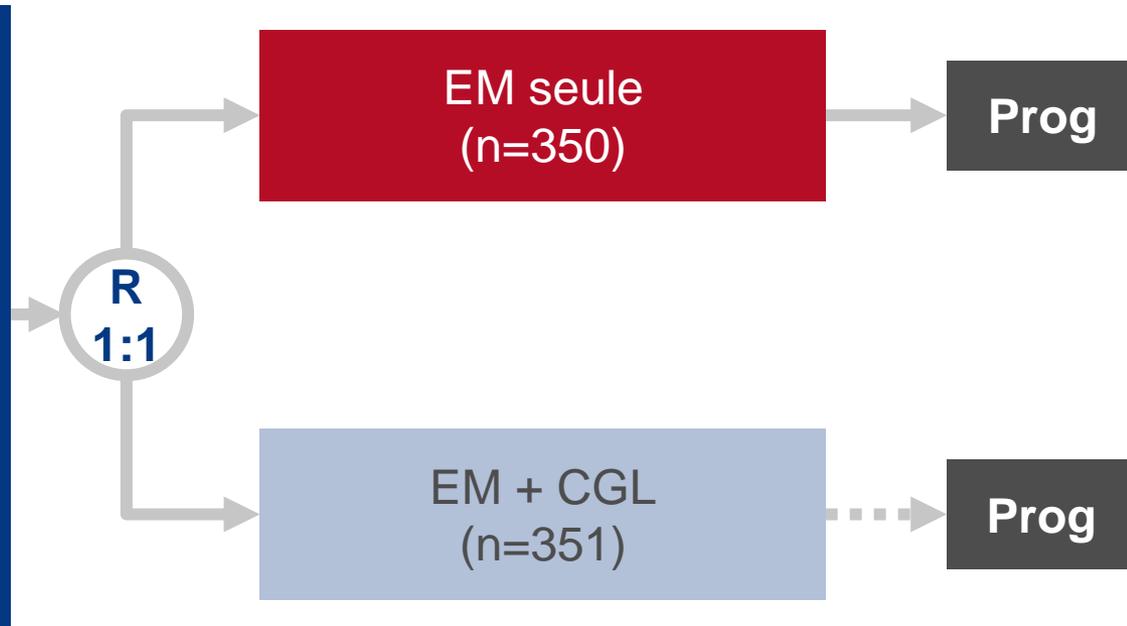
- Evaluer si l'efficacité de l'excision mésorectale (EM) seule est non inférieure à EM + curage ganglionnaire latéral (CGL) chez des patients avec cancer du bas rectum stade II/III

Critères d'inclusion

- Cancer du rectum stade II/III
 - Lésion principale dans le rectum et sous le cul de sac péritonéal
 - Absence d'hypertrophie des ganglions latéraux
 - PS ≤ 1
- (n=701)

Critère principal

- SSR*



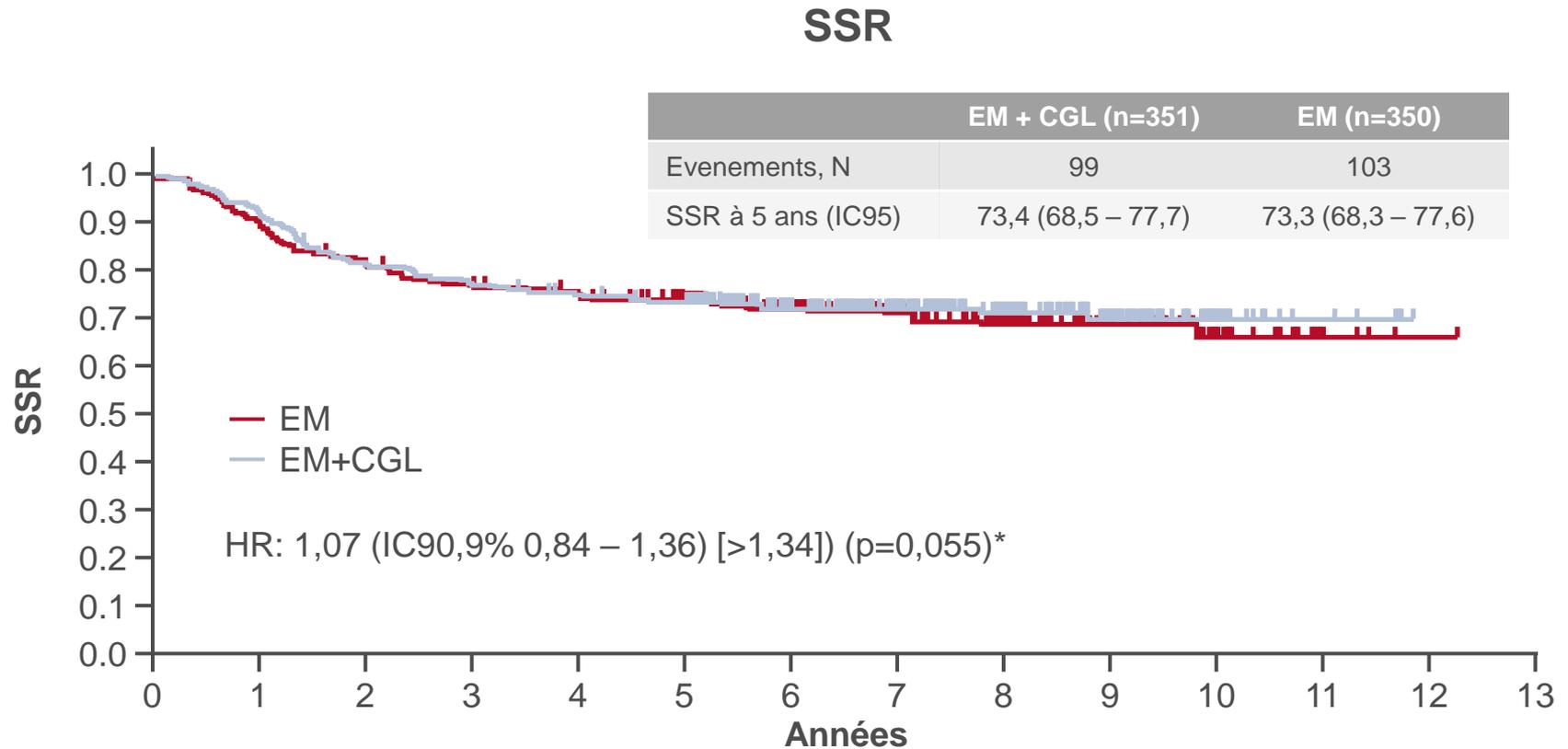
Critères secondaires

- SG, SSR locale
- Durée opératoire, perte sanguine
- Tolérance

*Marge de non-infériorité du HR: 1,34.

3508: Etude randomisée comparant excision mésorectale avec ou sans curage ganglionnaire latéral pour des cancers du bas rectum stade II, III: analyse du critère principal de l'étude du Japan Clinical Oncology Group JCOG0212 – Fujita S, et al

Résultats



3508: Etude randomisée comparant excision mésorectale avec ou sans curage ganglionnaire latéral pour des cancers du bas rectum stade II, III: analyse du critère principal de l'étude du Japan Clinical Oncology Group JCOG0212 – Fujita S, et al

Résultats

% (IC95)	EM + CGL (n=351)	EM (n=350)	HR (IC95)
SG à 5 ans	92,6 (89,3 – 94,9)	90,2 (86,5 – 92,9)	1,25 (0,85 – 1,84)
SSR locale à 5 ans	87,7 (83,8 – 90,7)	82,4 (78,0 – 86,1)	1,37 (0,97 – 1,93)

- Rechute locale, n (%): 26 (7,4) avec EM + CGL vs 44 (12,6) avec EM seule (p=0,024)

Conclusions

- La non infériorité de l'EM seule vs EM + CGL reste non confirmée
- EM + CGL a significativement réduit la rechute locale après chirurgie vs EM seule chez ces patients avec cancer du bas rectum stade II/III
- Ces données sont en faveur de l'EM + CGL dans ce contexte

CANCER COLORECTAL

CANCER DU RECTUM

3513: FOLFIRINOX en traitement d'induction chez des patients avec cancer du rectum et métastases synchrones: résultats de l'étude de phase II FFCD 1102 – Bachet JB, et al

Objectifs

- Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie systémique agressive par FOLFIRINOX en traitement d'induction chez des patients avec cancer du rectum (CR) et métastases synchrones

Critères d'inclusion

- CR avec métastases synchrones
 - ECOG PS ≤ 2
 - Pas de RT ou CT antérieures
- (n=65)



FOLFIRINOX*



Prog

Critère principal

- TCM à 4 mois

Critères secondaires

- TRG, SSP, SG, taux de résection secondaire
- Tolérance

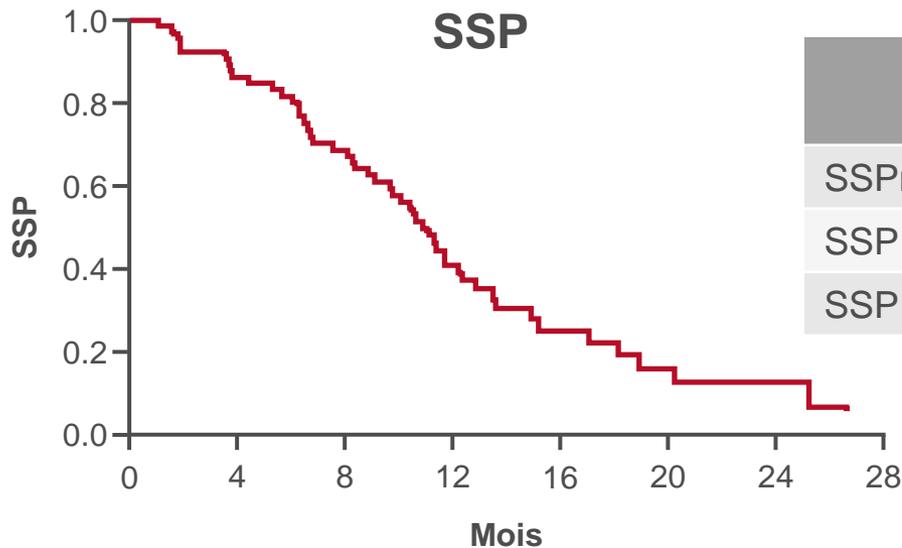
*Oxaliplatine 85 mg/m² J1 + irinotecan 180 mg/m² J1 + leucovorine 400 mg/m² J1, puis 5FU 400 mg/m² bolus J1 + 2400 mg/m² 46h perfusion continue 2x/semaine (8 cycles obligatoires puis au choix de l'investigateur).

3513: FOLFIRINOX en traitement d'induction chez des patients avec cancer du rectum et métastases synchrones: résultats de l'étude de phase II FFCD 1102 – Bachet JB, et al

Résultats

Réponse, n (%)	Après 4 cycles (n=64)	Après 8 cycles (n=64)
RP	30 (46,9)	55 (86,0)
MS	29 (45,3)	5 (7,8)
Progression	2 (3,1)	4 (6,2)
Non évaluable	3 (4,7)	0

- TCM à 4 mois: 94%



	Tous patients (n=65)
SSPm, mois (IC95)	10,9 (8,8 – 12,3)
SSP à 6 mois, %	82
SSP à 12 mois, %	41

3513: FOLFIRINOX en traitement d'induction chez des patients avec cancer du rectum et métastases synchrones: résultats de l'étude de phase II FFCD 1102 – Bachet JB, et al

Résultats

Els de grade 3–4 chez $\geq 3\%$ des patients, n (%)	Tous patients (n=65)
Neutropénie	19 (29,2)
Neutropénie fébrile	2 (3,1)
Nausées	3 (4,6)
Mucite	2 (3,1)
Diarrhée	8 (12,3)
Douleurs abdominales	6 (9,2)
Fatigue	5 (7,7)
Evènement thromboembolique	2 (3,1)

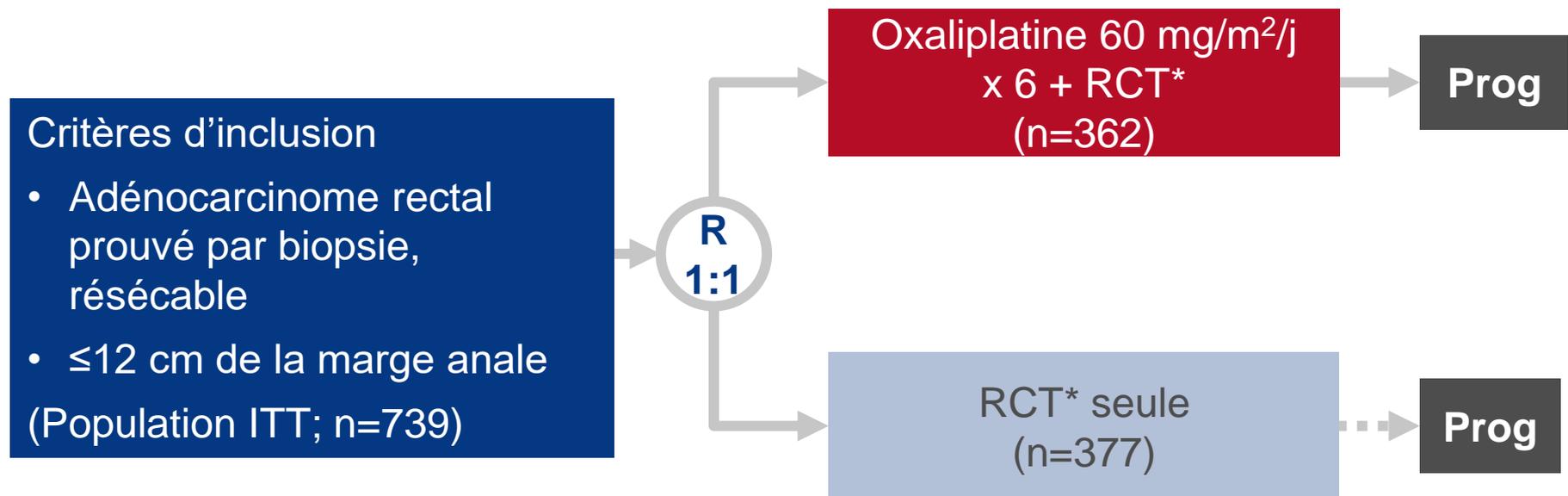
Conclusions

- La CT par FOLFIRINOX a permis d'obtenir un bon contrôle chez ces patients avec CR et métastases synchrones non résécables
- Une telle stratégie donne la possibilité de décider du meilleur traitement locorégional et de la chirurgie des métastases avec une maladie contrôlée à 4 mois
- La toxicité était acceptable et compatible avec celle observée dans les études précédentes

3521: Résultats définitifs de STAR-01: une étude randomisée de phase III comparant la radiochimiothérapie (RCT) préopératoire avec ou sans oxaliplatine dans le cancer du rectum localement avancé – Aschele C, et al

Objectifs

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'oxaliplatine ajouté à la RCT préopératoire vs RCT seule chez des patients avec cancer du rectum localement avancé



Critères d'inclusion

- Adénocarcinome rectal prouvé par biopsie, résécable
- ≤12 cm de la marge anale (Population ITT; n=739)

Critère principal

- SG

Critères secondaires

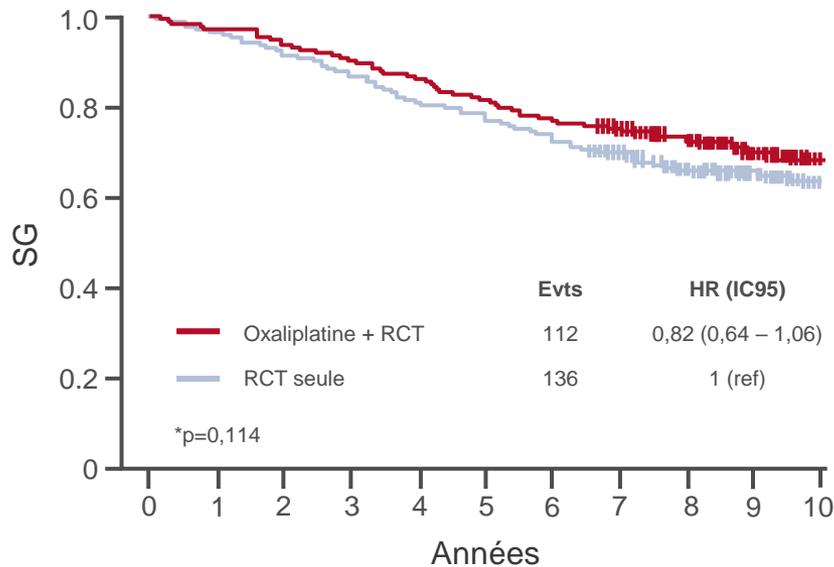
- SSE
- Incidence cumulée des échecs locaux et des métastases à distance

*5FU 225 mg/m²/j + irradiation pelvienne externe (50,4 Gy en 28 fractions quotidiennes).

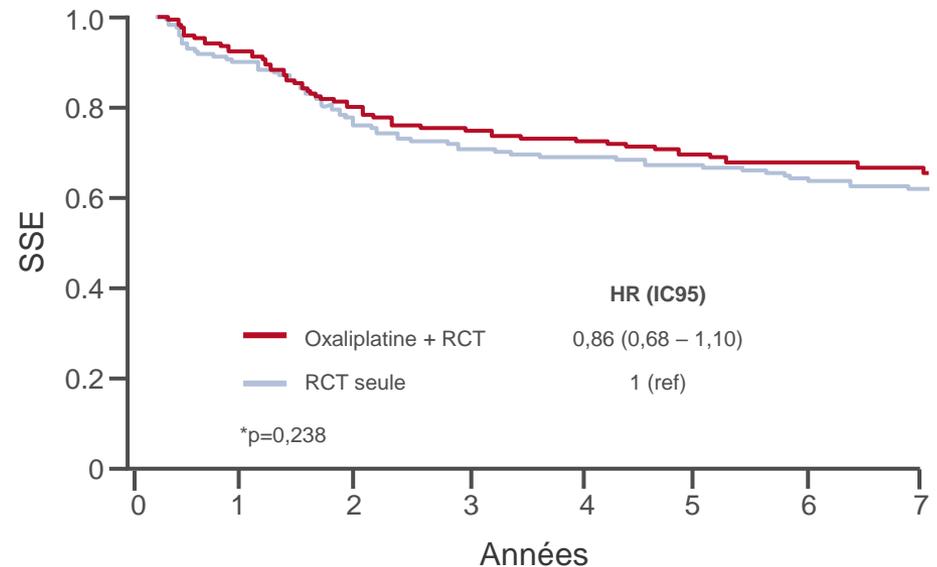
3521: Résultats définitifs de STAR-01: une étude randomisée de phase III comparant la radiochimiothérapie (RCT) préopératoire avec ou sans oxaliplatine dans le cancer du rectum localement avancé – Aschele C, et al

Résultats

SG



SSE



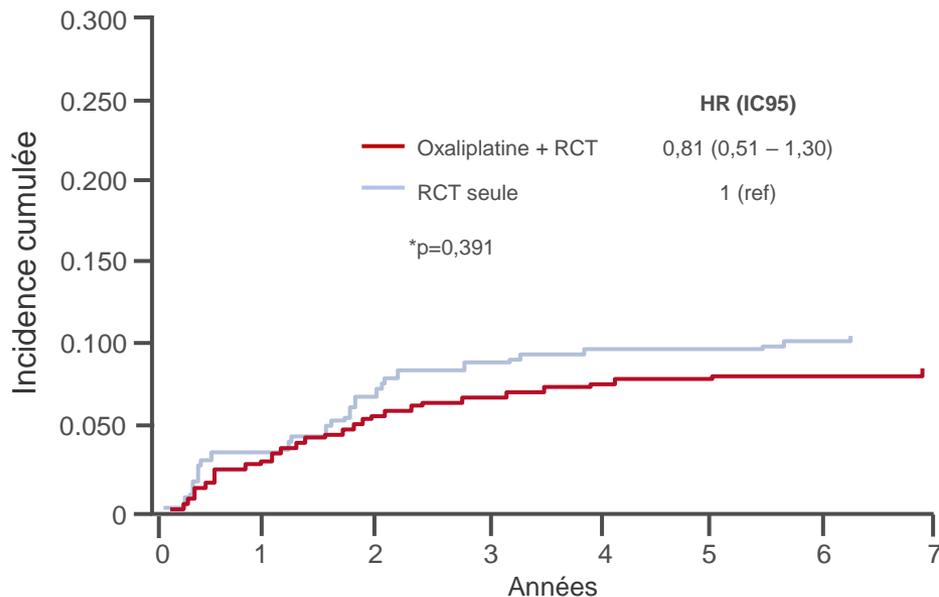
*Test du Log-rank.

Aschele et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3521

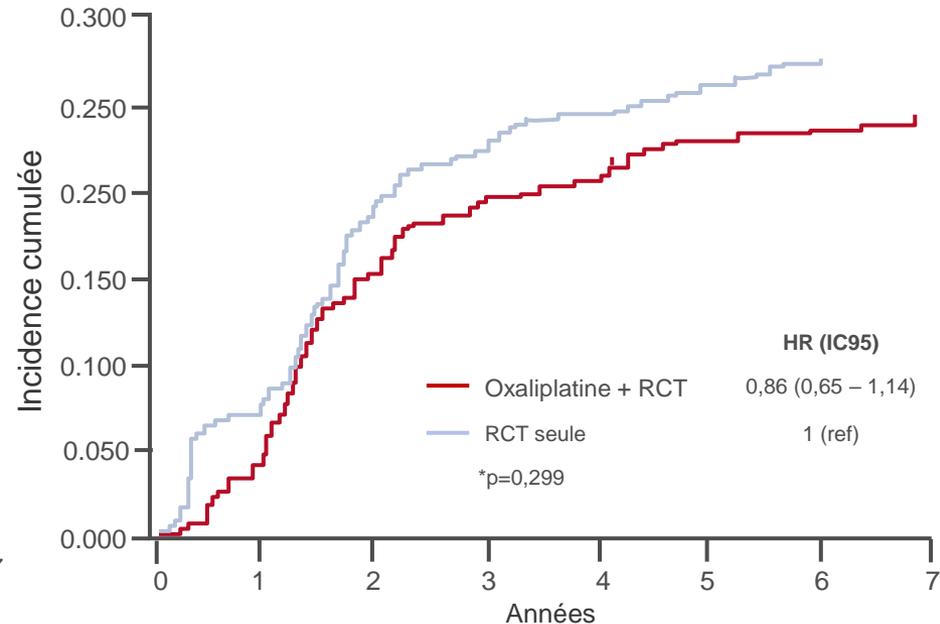
3521: Résultats définitifs de STAR-01: une étude randomisée de phase III comparant la radiochimiothérapie (RCT) préopératoire avec ou sans oxaliplatine dans le cancer du rectum localement avancé – Aschele C, et al

Résultats

Incidence cumulée des récives locales



Incidence cumulée des métastases



Conclusions

- L'étude n'a pas démontré une diminution de 30% de la mortalité (critère principal)
- Les récives locales et les métastases à distance étaient similaires dans les 2 bras

CANCER ANAL

3503: NCI9673: une étude eETCTN multi-institutionnelle de phase II du nivolumab dans le carcinome épithélioïde du canal anal (CECA) métastatique réfractaire – Morris VK, et al

Objectifs

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez les patients avec CECA métastatique réfractaire

Critères d'inclusion

- CECA métastatique
 - >1 traitement antérieur (sauf immunothérapie)
 - ECOG PS \leq 1
- (n=37)

Nivolumab 3 mg/kg IV
toutes les 2 semaines

Prog

Critère principal

- TRG (RECIST 1.1)

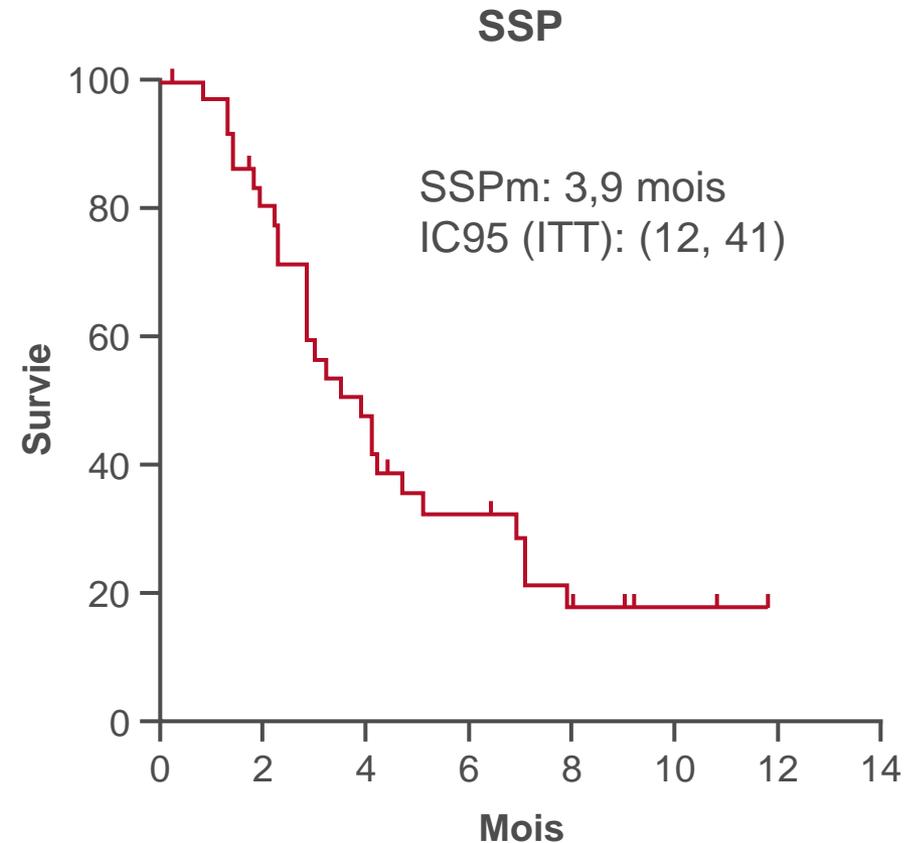
Critères secondaires

- SSP, SG
- Tolérance

3503: NCI9673: une étude eETCTN multi-institutionnelle de phase II du nivolumab dans le carcinome épithélioïde du canal anal (CECA) métastatique réfractaire – Morris VK, et al

Résultats

Réponse, n (%)	
RC	2 (5,4)
RP	7 (18,9)
MS	17 (45,9)
Progression	8 (21,6)
NE	3 (8,1)
TRG, ITT (n=37)	9 (24,3)
TRG, évaluables (n=34)	9 (26,5)



NE: non évaluable.

Morris et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3503

3503: NCI9673: une étude eETCTN multi-institutionnelle de phase II du nivolumab dans le carcinome épithélioïde du canal anal (CECA) métastatique réfractaire – Morris VK, et al

Résultats

Els chez ≥15% des patients, n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fatigue	17 (46)	7 (19)	1 (3)	0
Anémie	13 (35)	11 (30)	2 (5)	0
Rash	8 (22)	2 (5)	1 (3)	0
Constipation	8 (22)	2 (5)	0	0
Diarrhée	8 (22)	0	0	0

Conclusions

- Il s'agit de la 1^e étude prospective de phase II du nivolumab chez des patients avec CECA réfractaire
- Le nivolumab en monothérapie a démontré une activité antitumorale et a été bien toléré
 - Aucun EIG supplémentaire n'a été observé chez les patients HIV⁺⁺*

*Données non présentées.

3522: Etudes de phase II du cetuximab plus traitement multimodal dans le carcinome épithélioïde du canal anal (CECA) avec et sans infection par le VIH – Garg M, et al

Objectifs

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du cetuximab + traitement multimodal (TMM) chez des patients avec CECA, infectés ou non par le VIH

Critères d'inclusion

- CECA stade I–III
 - HIV+ (étude AMC-045)
 - HIV- (étude ECOG-3205)
- (n=106)

Cetuximab* + TMM†

Prog

Critères principaux

- Taux d'échecs loco-régionaux (ELR)
- Les données ont été analysées à partir de 2 études différentes:
 - Patients HIV+ (AMC-045)
 - Patients HIV- (ECOG-3205)

Critères secondaires

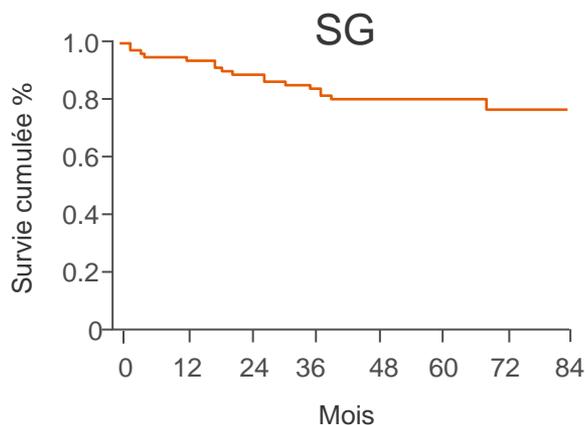
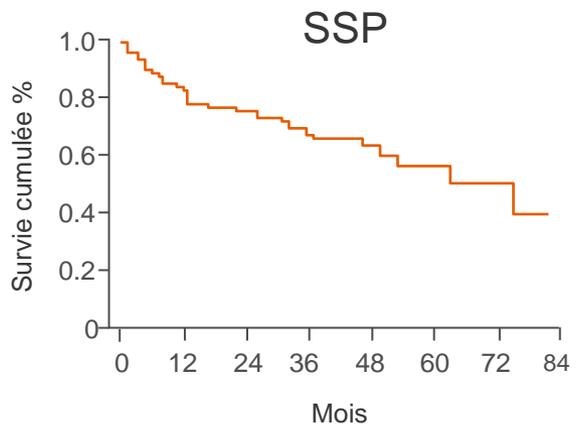
- SSP, SG

*400 mg/m² IV 1 semaine avant le TMM, puis 250 mg/m² IV hebdomadaire x 8 semaines; †Cisplatine (75 mg/m²) + 5FU (1000 mg/m²/j x 4j) x 2 cycles + RT (45–54 Gy), + 2 cycles de cisplatine/5FU néoadjuvant chez les 28 premiers patients dans l'étude E3205 avant l'amendement.

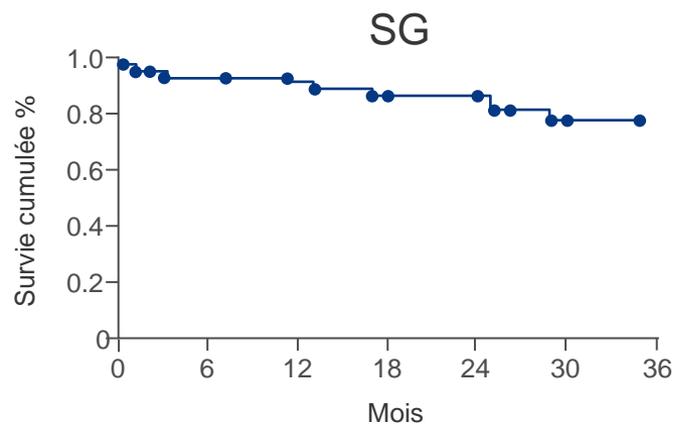
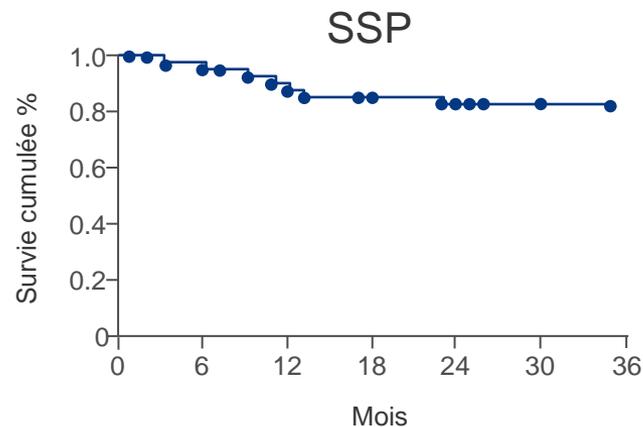
3522: Etudes de phase II du cetuximab plus traitement multimodal dans le carcinome épithélioïde du canal anal (CECA) avec et sans infection par le VIH – Garg M, et al

Résultats

ECOG-3205



AMC-045



3522: Etudes de phase II du cetuximab plus traitement multimodal dans le carcinome épithélioïde du canal anal (CECA) avec et sans infection par le VIH – Garg M, et al

Résultats

	E3205 (n=61)	AMC045 (n=45)
ELR à 3 ans (per protocol), %	23	42
p	0,03	NS
ELR à 3 ans (KM), % (IC95)	21 (7 – 26)	20 (10 – 37)
SSM à 3 ans (KM), % (IC95)	68 (55 – 79)	82 (66 – 91)
SG à 3 ans (KM), % (IC95)	83 (71 – 91)	89 (73 – 89)
Colostomies à 3 ans, %	7	9

Conclusions

- Les patients atteints de CECA, avec ou sans infection à VIH, ont eu des taux similaires d'administration de la totalité du traitement (80%) et des résultats cliniques similaires sous cetuximab plus TMM
- Ces résultats suggèrent que les patients avec CECA associé au VIH, stade I–III devraient être traités avec une intention curative de la même façon que les patients immunocompétents et que l'ajout de cetuximab au TMM pourrait réduire les récurrences loco-régionales

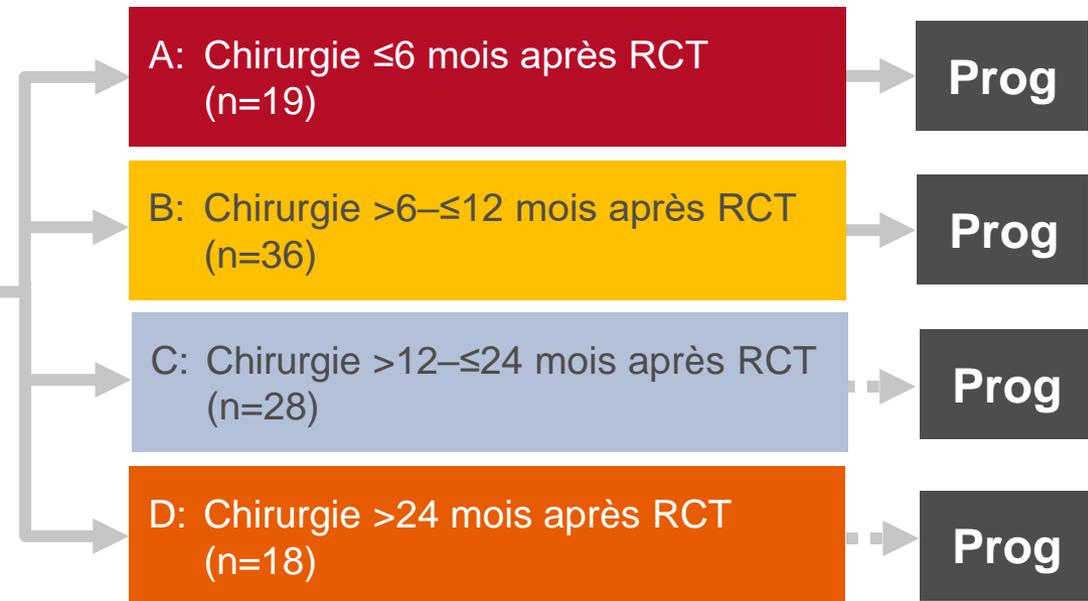
3523: Chirurgie de sauvetage avec excision abdominopérinéale du rectum après échec locorégional suivant radiochimiothérapie avec mitomycine (MMC) ou cisplatine (CisP), avec ou sans maintenance par 5FU/CisP chez les patients avec carcinome épithélioïde de l'anus (CEA) et impact sur les résultats à long terme: résultats de l'étude ACT II – Glynne-Jones R, et al

Objectifs

- Déterminer le meilleur moment pour l'administration d'une RCT à base de cisplatine ou de mitomycine après chirurgie de sauvetage avec excision abdominopérinéale du rectum chez des patients avec CEA

Données de l'étude ACT II analysées selon le moment de la chirurgie de sauvetage post RCT

- Tous les patients avaient un CEA



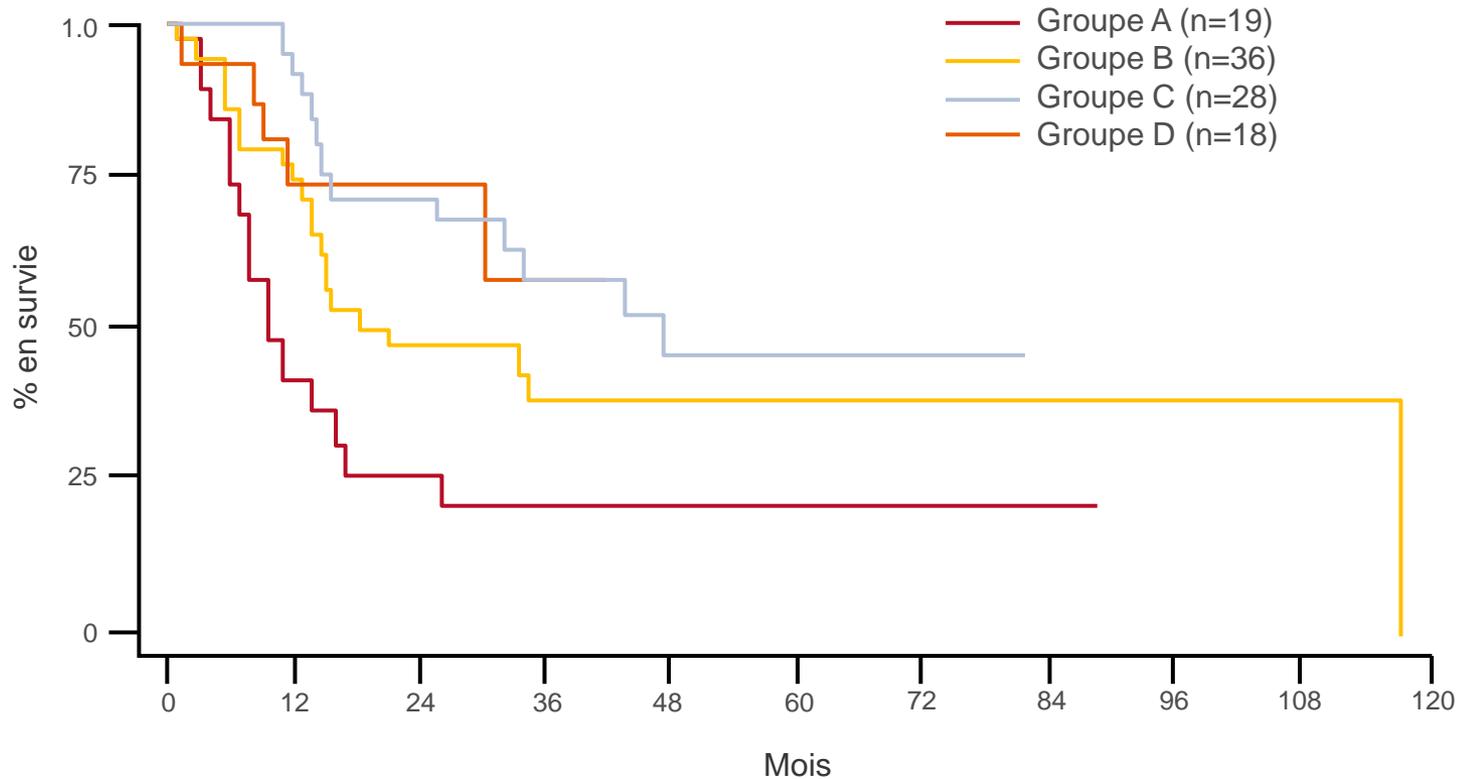
Critère principal

- SG

3523: Chirurgie de sauvetage avec excision abdominopérinéale du rectum après échec locorégional suivant radiochimiothérapie avec mitomycine (MMC) ou cisplatine (CisP), avec ou sans maintenance par 5FU/CisP chez les patients avec carcinome épithélioïde de l'anus (CEA) et impact sur les résultats à long terme: résultats de l'étude ACT II – Glynne-Jones R, et al

Résultats

Délai entre chirurgie de sauvetage et décès



3523: Chirurgie de sauvetage avec excision abdominopérinéale du rectum après échec locorégional suivant radiochimiothérapie avec mitomycine (MMC) ou cisplatine (CisP), avec ou sans maintenance par 5FU/CisP chez les patients avec carcinome épithélioïde de l'anus (CEA) et impact sur les résultats à long terme: résultats de l'étude ACT II – Glynne-Jones R, et al

Résultats

	Groupe A (n=19)	Groupe B (n=36)	Groupe C (n=28)	Groupe D (n=18)	Total (n=101)
Décès, n (%)	15 (79)	21 (58)	12 (43)	5 (28)	53 (52)
SGm, mois (IQR)	9,6 (5,8 – 26,3)	21,1 (11,7 – 118,1)	47,7 (15,7 – NA)	NA	30,3 (11,7 – 118,1)
HR (IC95)	1,00 (baseline)	0,53 (0,27 – 1,03)	0,33 (0,15 – 0,70)	0,31 (0,11 – 0,85)	-
p	-	0,062	0,004	0,024	-

Conclusions

- Chez ces patients avec CEA, le délai le plus court de chirurgie de sauvetage était associé avec la moins bonne survie
- Les récidives locales pourraient bénéficier d'une détection précoce et d'un sauvetage par chirurgie radicale mais la rechute est pratiquement systématique
- Une surveillance rapprochée, clinique et par IRM pourrait être utile au cours des 2 premières années