

Diaporama cancers gastrointestinaux 2018

Abstracts sélectionnés de:

CONGRES ESMO 2018

19–23 octobre 2018 | Munich, Allemagne



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 concernant les cancers digestifs dans les congrès de l'année 2018. Celui-ci est consacré au **Congrès de l'ESMO 2018** et il est disponible en anglais, français, chinois et 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: info@esdo.eu

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

Sincèrement vôtres,

Eric Van Cutsem
Thomas Seufferlein
Côme Lepage
Wolff Schmiegel
Phillippe Rougier (hon.,)
(Board de l'ESDO)

Ulrich Güller
Thomas Grünberger
Tamara Matysiak-Budnik
Jaroslav Regula
Jean-Luc Van Laethem



Diaporama oncologie médicale ESDO

Contributeurs 2018

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
- Prof Jaroslaw Regula** Département de gastroentérologie et hépatologie, Institut d'oncologie, Warsaw, Pologne



CANCER DU PANCRÉAS ET TUMEURS HÉPATOBIILAIRES

- 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
- Prof Ulrich Güller** Oncologie médicale et hématologie, Hôpital cantonal St Gallen, St Gallen, Suisse



TUMEURS GASTRO-OESOPHAGIENNES ET NEUROENDOCRINES

- Prof Côme Lepage** Hôpital universitaire et INSERM, Dijon, France
- Prof Tamara Matysiak** Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, Institut des maladies digestives
Nantes, 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



Abréviations

/XS	toutes les X semaines	iv	intraveineux
5FU	5-fluorouracile	JGO	jonction gastro-oesophagienne
ACE	antigène carcino-embryonnaire	MHCC	métastases hépatiques de cancer colorectal
ALT	alanine aminotransferase	MS	maladie stable
AST	aspartate aminotransferase	MSI-H	instabilité microsatellitaire élevée
CCR	cancer colorectal	MSS	microsatellite stable
CCR(m)	cancer colorectal (métastatique)	MSSup	meilleurs soins de support
CHC	carcinome hépatomoléculaire	NA	non atteinte
CMS	consensus ular subtype	NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
CMT	charge mutationnelle tumorale	ND	non disponible
CPLA	cancer du pancréas localement avancé	NGS	séquençage de nouvelle génération
CT	chimiothérapie	OMS	organisation mondiale de la santé
DSCC	décès spécifique par cancer du colon	OR	odds ratio
ECF	epirubicin, cisplatine, 5-fluorouracil	(p)CR	réponse pathologique complète
ECM	extracellular matrix	PK	pharmacocinétique
ECX	epirubicin, cisplatine, capecitabine	PMMO	profilage moléculaire multiomique
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	PO	per os
EOF	epirubicin, oxaliplatine, 5-fluorouracil	Prog	progression
EOX	epirubicin, oxaliplatine, capecitabine	PS	performance status
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	QoL	qualité de vie
EGFR	endothelial growth factor receptor	RCT	radiochimiothérapie
EI	événement indésirable	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
EIET	événement indésirable émergeant sous traitement	RP	réponse partielle
EIG	événement indésirable grave	RS	rectosigmoïde
EILT	événement indésirable lié au traitement	RT	radiothérapie
EIGLT	événement indésirable grave lié au traitement	SAP	survie après progression
ESMO	European Society for Medical Oncology	SAR	survie après récidence
FOLFIRI	leucovorine, fluorouracile, irinotécan	SG(m)	survie globale (médiane)
FOLFOXIRI	leucovorine, fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine	SSM	survie sans maladie
FOLFOX	leucovorine, fluorouracile, oxaliplatine	SSP(m)	survie sans progression (médiane)
FP	fluropyrimidine	SSR	survie sans récidence
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	TBC	taux de bénéfice clinique
GI	gastrointestinal	TCM	taux de contrôle de la maladie
GRT	grade de régression tumorale	TNE	tumeur neuroendocrine
HGF	hepatocyte growth factor	TR	taux de réponse
HR	hazard ratio	TRO	taux de réponse objective
IC	intervalle de confiance	VEGF(R)	vascular endothelial growth factor (receptor)
IHC	immunohistochimie	wt	sauvage
ISH	hybridation in situ		
(m)ITT	intention de traiter (modifiée)		
IVM	invasion vasculaire macroscopique		

Sommaire

- Cancers de l'oesophage et de l'estomac [6](#)
- Cancers du pancréas, intestin grêle et tractus hépatobiliaire [16](#)
 - Pancréas et voies biliaires [17](#)
 - Carcinome hépatocellulaire [30](#)
 - Tumeurs neuroendocrines [39](#)
- Cancers du colon, rectum et anus [43](#)
- Cancers gastrointestinaux [86](#)

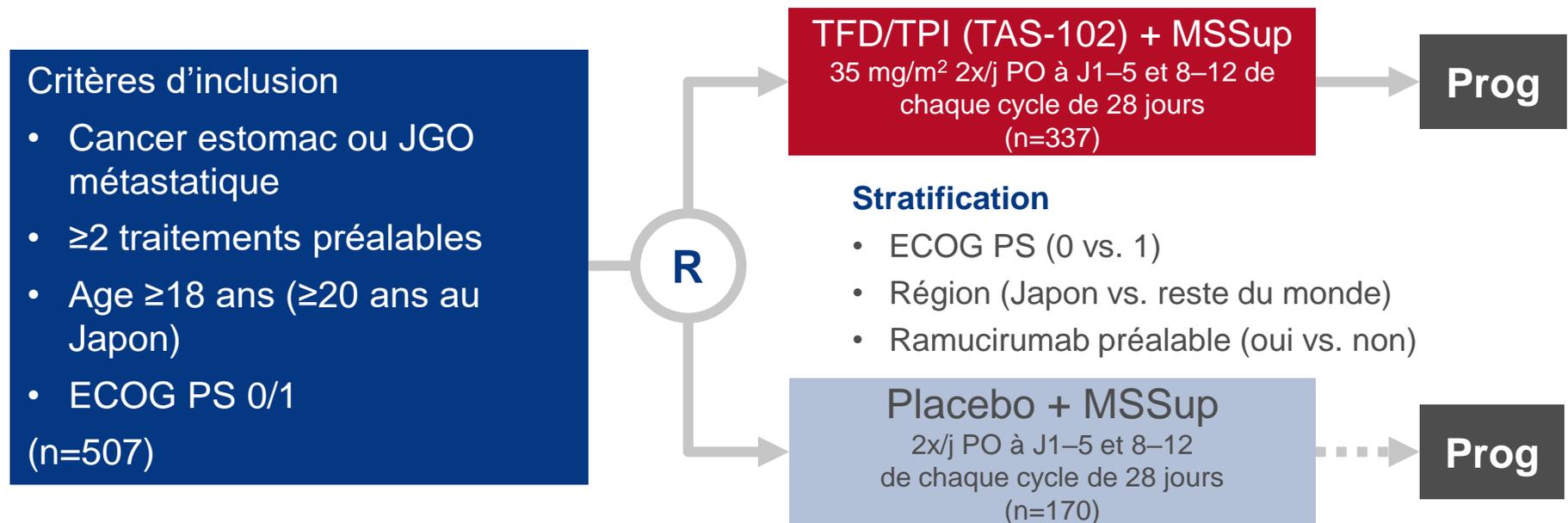
Note: pour aller à une section, faire un clic droit sur le chiffre correspondant puis cliquer sur « lien hypertexte »

CANCERS DE L'OESOPHAGE ET DE L'ESTOMAC

LBA25: TAGS: un essai randomisé de phase 3 en double aveugle évaluant trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo chez les patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire – Arkenau H, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du trifluridine/tipiracil (TFD/TPI) chez des patients avec cancer de l'estomac ou de la JGO lourdement prétraités



CRITÈRE PRINCIPAL

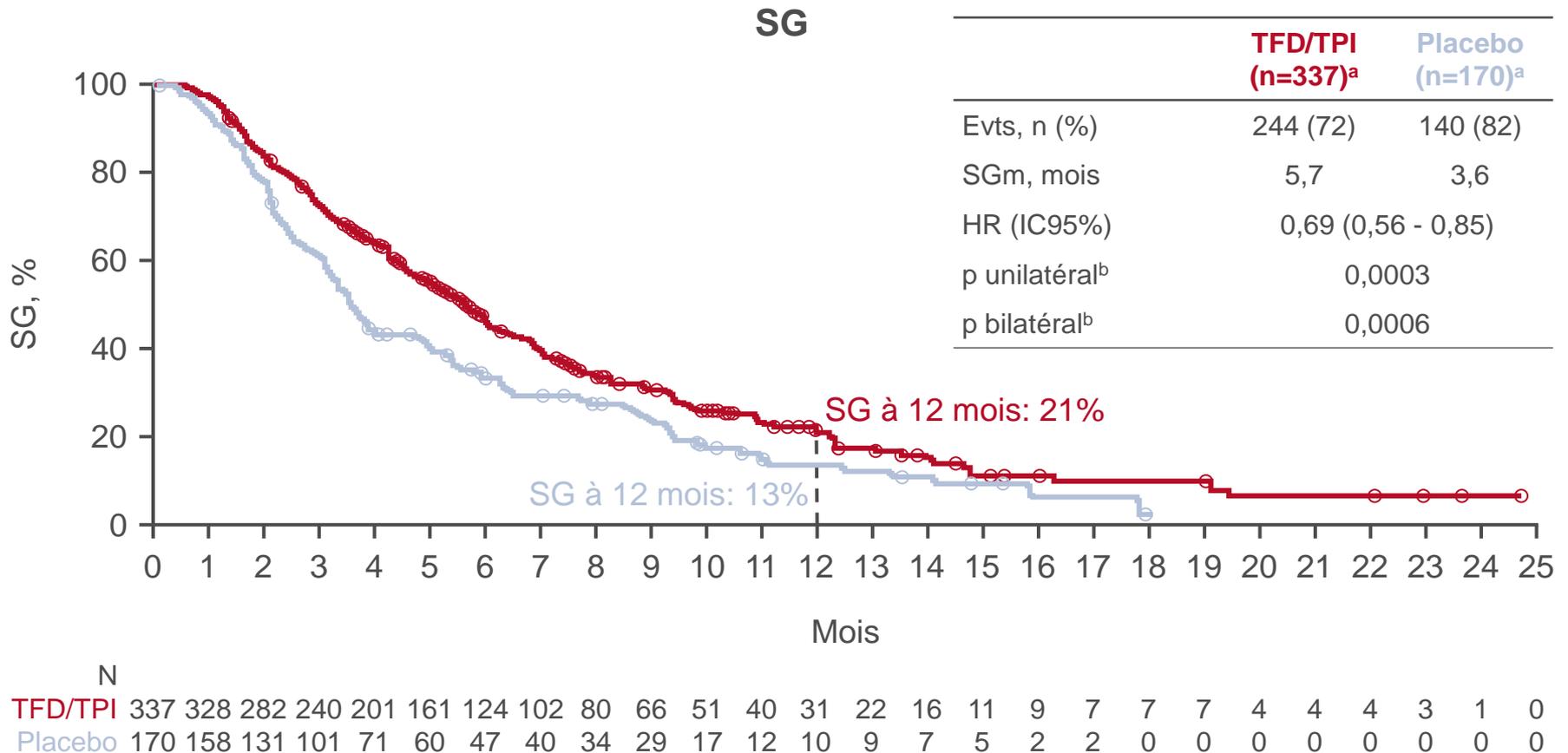
- SG

CRITÈRES SECONDAIRES

- SSP, TRO, TCM, QoL, délai à ECOG PS ≥2, tolérance

LBA25: TAGS: un essai randomisé de phase 3 en double aveugle évaluant trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo chez les patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire – Arkenau H, et al

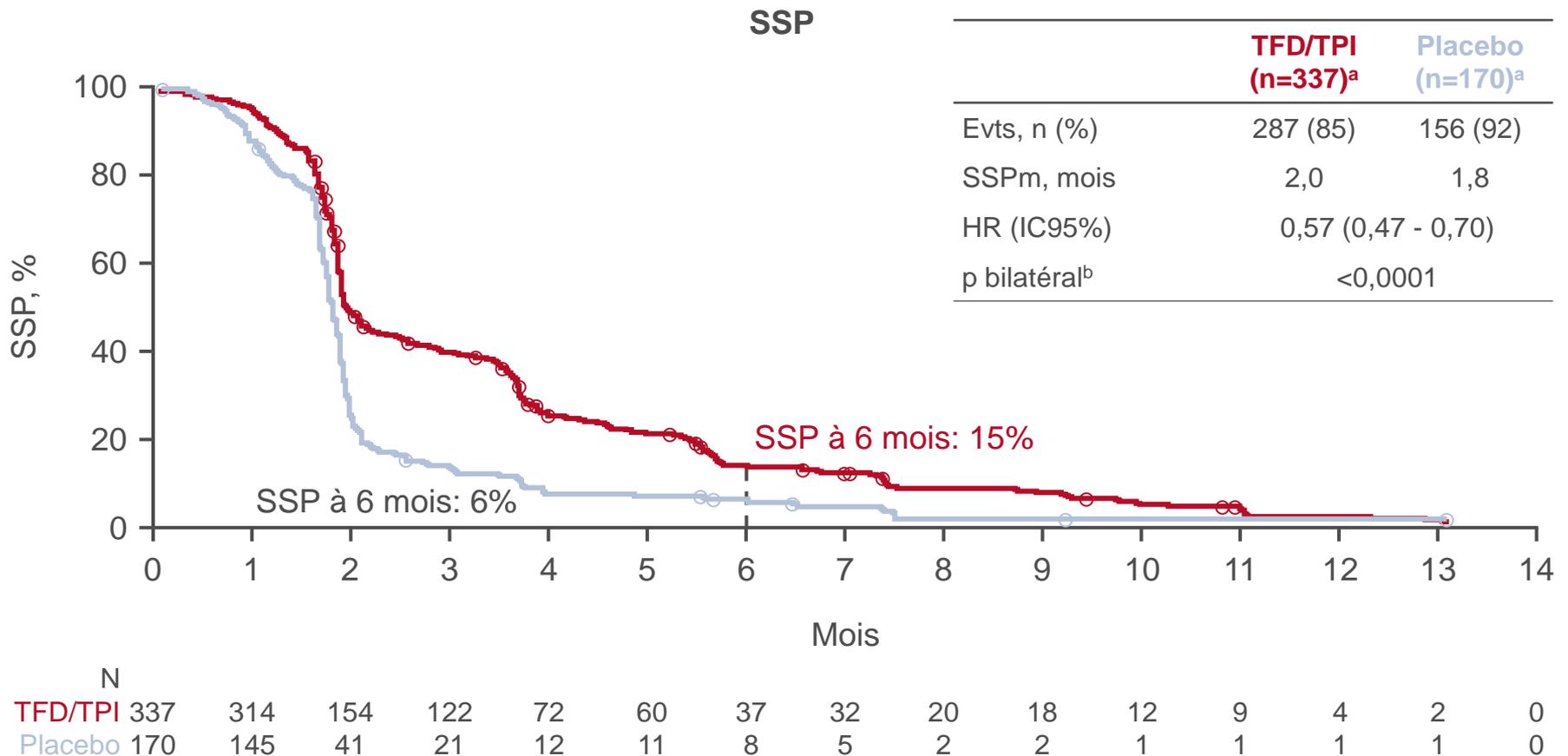
Résultats



^apopulation ITT; ^btest du log-rank stratifié

LBA25: TAGS: un essai randomisé de phase 3 en double aveugle évaluant trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo chez les patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire – Arkenau H, et al

Résultats



^apopulation ITT; ^btest du log-rank stratifié

LBA25: TAGS: un essai randomisé de phase 3 en double aveugle évaluant trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo chez les patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire – Arkenau H, et al

Résultats

- Les EILTs ont été plus fréquents dans le bras TFD/TPI (81%) que dans le bras placebo (57%) de même que les EILTs de grade ≥ 3 : 53% et 13%, respectivement
- Les EIs de grade ≥ 3 les plus fréquents survenant chez $>10\%$ des patients sous TFD/TPI ont été la neutropénie (34%) et l'anémie (19%)

Conclusions

- **Chez ces patients avec cancer de l'estomac ou de la JGO lourdement prétraités, le TFD/TPI pourrait être considéré comme une nouvelle option thérapeutique efficace**
 - **Comparativement au placebo, le TFD/TPI a permis d'obtenir des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de la survie et du TCM ainsi qu'un risque réduit de détérioration de l'ECOG PS**
 - **La toxicité du TFD/TPI a été gérable et similaire à celle observée dans de précédentes études**

Cancer de l'estomac: traitement des maladies avancées

Discutant – Lordick F

Objectif (ATTRACTION-2: Abstract 617PD – Satoh T, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance en 3^e ligne du nivolumab vs. placebo chez des patients avec cancer de l'estomac ou de la JGO avancé (ATTRACTION-2) après 2 ans de suivi

Méthodologie

- Les patients (n=493) ont été randomisés 2:1 pour recevoir nivolumab 3 mg/kg iv (/2S) ou placebo

	Nivolumab (n=330)	Placebo (n=163)	HR (IC95%); p
SGm, mois (IC95%)	5,26 (4,60 - 6,37)	4,14 (3,42 - 4,86)	0,62 (0,51 - 0,76) <0,0001
SSPm, mois (IC95%)	1,61 (1,54 - 2,30)	1,45 (1,45 - 1,54)	0,60 (0,49 - 0,75) <0,0001

- La majorité des patients qui ont survécu pendant 2 ans dans le bras nivolumab avaient eu une RC ou RP (19/29 [65,5%]) sous traitement alors que tous les patients (3/3 [100%]) du bras placebo avaient eu une MS
- Aucun nouveau signal de toxicité n'est apparu au cours des 2 ans de suivi

Cancer de l'estomac: traitement des maladies avancées

Discutant – Lordick F

Messages clés

- Les résultats à long terme du nivolumab dans l'étude **ATTRACTION-2** confirment son efficacité en traitement de 3^e ligne chez les patients avec cancer de l'estomac ou de la JGO avancé

619PD_PR: Influence du sexe sur l'efficacité et la toxicité de la chimiothérapie dans le cancer gastro-oesophagien: analyse poolée de 4 essais randomisés – Davidson M, et al

Objectif

- Etudier l'influence du sexe sur l'efficacité et la toxicité des triplets de chimiothérapie chez des patients avec cancer gastro-oesophagien

Méthodologie

- Les données démographiques, d'efficacité et de tolérance ont été collectées et rassemblées à partir de 4 essais randomisés conduits au Royaume Uni chez des patients avec cancer gastro-oesophagien (n=1654) qui avaient reçu en chimiothérapie de 1^e ligne ECF, ECX, EOF ou EOX

Résultats

- Il n'y avait pas de différences entre les hommes et les femmes pour la SSP ni la SG

Els, %	Hommes (n=1328)	Femmes (n=326)	p
Tout grade	62,8	67,2	0,19
Nausées/vomissements	78,3	89,3	<0,001
Diarrhée	46,9	53,8	0,027
Stomatite	40,7	49,5	0,004
Alopécie	74,3	81,4	0,009
Neuropathie périphérique	49,3	42,6	0,03
Neutropénie grade ≥3	40,4	45,1	-
Neutropénie fébrile grade ≥3	7,7	11,8	-

Conclusion

- Les femmes avec cancer gastro-oesophagien présentaient des taux de toxicité significativement plus élevés que les hommes, notamment pour les Els digestifs et potentiellement des taux plus élevés de neutropénie sous chimiothérapie de 1^e ligne

Immunomodulation/traitement

Discutant – David L

Objectif (Abstract 4PD – Hirsch L, et al)

- **Evaluer les effets immunomodulateurs de l'HGF sur les monocytes chez des patients avec carcinome gastrique**

Méthodologie

- Des cellules mononucléées du sang périphérique ont été isolées chez des patients (n=37) et mises en culture avec du facteur de croissance (GM-CSF) et de l'interleukine 4 pour stimuler les cellules dendritiques puis analysées par cytométrie en flux
- Les taux d'interleukine 10 ont été analysés par ELISA

Résultats

- Aucune expression de cMET n'a été détectée dans les lymphocytes T conventionnels ni dans les cellules T régulatrices ($0,36 \pm 0,13\%$ et $0,55 \pm 0,20\%$, respectivement)
- Les monocytes exprimaient c-Met ($15,95 \pm 2,97\%$)
- L'expression de cMET était significativement plus élevée chez les patients avec charge tumorale localisée ou métastatique par rapport à ceux sans masse tumorale ($20,30 \pm 3,61$ vs. $3,06 \pm 1,39$, respectivement; $p=0,011$)
- La production de HGF dans le plasma était élevée chez les patients avec expression de cMET dans $>5\%$ des monocytes
- Les monocytes adoptaient un phénotype pro tolérogène en présence de HGF, induisant potentiellement le développement de cellules T régulatrices

Immunomodulation/traitement

Discutant – David L

Messages clés

- **Le ciblage indirect de HGF/cMET pourrait interférer avec l'immunosuppression par les cellules T régulatrices**

CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DU TRACTUS HÉPATOBIILIAIRE

Cancers du pancréas, de l'intestin grêle et du tractus
hépatobiliaire

CANCERS DU PANCRÉAS ET DES VOIES BILIAIRES

Classification moléculaire des cancers des voies biliaires orientant vers une thérapie ciblée

Discutant – Chau I

Objectif (Abstract LBA28 – Javle M, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'infigratinib chez des patients avec cholangiocarcinome intrahépatique avancé prétraité porteur de fusions FGFR2

Méthodologie

- Des patients (n=71) avec cholangiocarcinome intrahépatique confirmé histologiquement ou cytologiquement, avancé ou métastatique porteur de fusions FGFR2 ou d'autres altérations génétiques de FGFR ont reçu infigratinib en monothérapie 125 mg/j (3-semaines on/1 semaine off) jusqu'à progression

Résultats

	Infigratinib (n=71)	IC95%
TRO (confirmé et non confirmé), %	31,0	20,5 - 43,1
TRO complet, %	26,9	16,8 - 39,1
TCM, %	83,6	72,5 - 91,5
SGm, mois	12,5	9,9 - 16,6
SSPm, mois	6,8	5,3 - 7,6

- Les EIs de grade 3/4 les plus fréquents survenant chez >10% des patients étaient l'hypophosphatémie (14,1%) et l'hyperphosphatémie (12,7%)

Classification moléculaire des cancers des voies biliaires orientant vers une thérapie ciblée

Discutant – Chau I

Objectif (SCRUM Japan GISCREEN: Abstract 623PD – Morizane C, et al)

- Evaluer la fréquence des altérations génétiques chez des patients avec cancer gastrointestinal non colorectal avancé et faciliter l'enrôlement des patients dans des essais cliniques de thérapies ciblées dans un projet d'étude du génome au Japon (SCRUM)

Méthodologie

- Dans cette étude prospective, observationnelle, des patients (n=1656) avec cancer gastrointestinal non colorectal avancé confirmé histologiquement ou avec une probabilité clinique élevée ont été enrôlés entre avril 2015 et mars 2017

Résultats

Site tumeur primitive	n	CMT médiane, mt/Mb (range)	Fréquence de CMT >20 mt/Mb, %
Canal biliaire intrahépatique	36	11,5 (0–57,5)	27,8
Canal biliaire extrahépatique	35	15,3 (3,8–49,9)	17,1
Vésicule biliaire	14	21,1 (0–38,4)	50,0
Ampoule de Vater	7	15,3 (0–26,8)	14,3
Total	92	15,3 (0–57,5)	26,1

- Les patients avec mutations de FGFR2 (n=3), PTEN (n=1) et IDH1 (n=1) ont été enrôlés dans des essais cliniques évaluant des inhibiteurs de FGFR, AKT et Pan-IDH1, respectivement

Javle M, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA28
Morizane C, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 623PD

Classification moléculaire des cancers des voies biliaires orientant vers une thérapie ciblée

Discutant – Chau I

Messages clés du présentateur

- Le séquençage du génome au niveau national a été faisable pour détecter les mutations dans les cancers rares tels que les cancers avancés des voies biliaires
- L'enrôlement des patients dans des études prospectives évaluant les biomarqueurs pourrait permettre d'explorer de nouvelles approches de traitements ciblés
- Des différences ont été observées entre les CMT de différents sites de cancers des voies biliaires, les plus élevées étant constatées dans le cancer primitif de la vésicule biliaire, ce qui pourrait amener à considérer des combinaisons d'immunoncologie pour ces maladies
- De nouveaux essais randomisés de phase III sont nécessaires pour évaluer le ciblage des altérations génétiques de FGFR2
 - Un essai contrôlé versus placebo pourrait être acceptable pour évaluer le ciblage de FGFR2 puisqu'il n'y a pas de traitement actif établi en 2^e et 3^e ligne
- Il existe toujours un besoin non résolu en inhibiteurs de FGFR2 qui pourraient neutraliser les mécanismes mutationnels de résistance secondaire

Cancers non colorectaux

Discutant – O'Reilly EM

Objectif (CARRIE: Abstract LBA29 – Ko AH, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'istiratumab en association à nab-paclitaxel et gemcitabine chez des patients avec cancer du pancréas métastatique et IGF-1 libre élevé

Méthodologie

- Dans l'étude CARRIE, essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo de phase II, les patients (n=88) ont été randomisés (2:1) pour recevoir istiratumab 2,8 g iv (/2S) + nab-paclitaxel* et gemcitabine[†] vs. placebo iv (/2S) + nab-paclitaxel et gemcitabine[†]

Résultats

- Dans la cohorte avec IGF-1 élevé, la SSPm était de 3,6 vs. 7,3 mois dans le bras expérimental vs. bras contrôle

EI, n (%)	Istiratumab + nab-paclitaxel + gemcitabine (n=43)		Placebo + nab-paclitaxel + gemcitabine (n=45)	
	Tous grades	Grade ≥3	Tous grades	Grade ≥3
≥1 EIET**	43 (100)	32 (74,4)	44 (100)	33 (75,0)

- Les EIETs les plus fréquents étaient la diarrhée, les rash, la diminution de l'appétit, la fatigue et les nausées
- Il n'y a pas eu de décès toxique dans le bras expérimental vs. 2 dans le bras contrôle

*125 mg/m² iv; **EIET: évènement indésirable émergent sous traitement;[†]1000 mg/m² iv hebdomadaire (3 semaines on/1 semaine off);

Ko AH, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

Cancers non colorectaux

Discutant – O'Reilly EM

Objectif (KEYNOTE-158: Abstract 625PD – Pruitt SK, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en monothérapie chez des patients avec adénocarcinome biliaire avancé non résécable et/ou métastatique

Méthodologie

- Dans cet essai monobras non randomisé avec cohortes multiples, les patients (n=104) ont reçu le pembrolizumab 200 mg iv (/3S) pendant 2 ans ou jusqu'à progression/suivi de survie après intolérance démontrée au traitement standard

Résultats

	Total (n=104)	PD-L1+ (n=61)	PD-L1- (n=34)
TRO*, % (IC95%)	5,8 (2,1 - 12,1)	6,6 (1,8 - 15,9)	2,9 (0,1 - 15,3)
RP, n (%)	6 (6)	4 (7)	1 (3)
MS, n (%)	17 (16)	6 (10)	11 (32)
Progression, n (%)	65 (63)	44 (72)	17 (50)

- Les SSPm et SGM étaient de 2,0 (IC95% 1,9 - 2,1) et 9,1 mois (IC95% 5,6 - 10,4), respectivement
- Les EILTs de grade 3–4 étaient l'augmentation des phosphatases alcalines sériques (1,9%) et le prurit, la diarrhée et la pneumopathie (1,0% chacun)

Ko AH, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

*Inclut uniquement les réponses confirmées

Cancers non colorectaux

Discutant – O'Reilly EM

Objectif (Abstract 626PD – Chang H, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de gemcitabine vs. gemcitabine + RCT chez des patients avec adénocarcinome pancréatique canalaire ayant eu une résection à visée curative

Méthodologie

- Les patients (n=147) ont été randomisés pour recevoir 6 cycles de gemcitabine 1000 mg/m² (n=74) vs. 3 cycles (avant et après) de gemcitabine 400 mg/m²/S + RT 180 cGy/28 fractions (n=73)

Résultats

	Gemcitabine (n=74)	Gemcitabine + RCT (n=73)	HR (IC95%); p
SSPm, mois	12,1	13,3	0,96 (0,67 - 1,37); 0,80
SGm, mois	23,5	21,5	1,07 (0,74 - 1,55); 0,73
Récidive locale, %	56,8	41,1	ND - 0,056

- Des EIs de grade 3/4 ont été observés chez 66% et 73% des patients des bras gemcitabine vs. gemcitabine + RCT, respectivement (p=0,34)

Cancers non colorectaux

Discutant – O'Reilly EM

Messages clés

- L'essai CARRIE de Ko et al., est une étude randomisée de II bien conduite qui a étudié des biomarqueurs sélectionnés et réalisé la collecte prospective de tissus, mais il a montré des résultats inattendus
 - La SSPm plus élevée dans le bras contrôle vs. expérimental pourrait avoir été due à des différences dans la sélection, la taille de la population et la toxicité dans le bras expérimental
- Pour Pruitt et al., les réponses aux inhibiteurs de checkpoint en monothérapie chez des patients avec cancers avancés des voies biliaires sont apparues modestes mais durables
- Pour Chang et al., la RCT adjuvante était associée à une réduction des récurrences locales mais l'étude avait inclus un échantillon de petite taille qui pourrait ne pas être représentatif
- La combinaison de schémas d'immuno-oncologie ou chimiothérapie + immuno-oncologie doit être explorée dans de nouvelles études

615O: Etude randomisée de phase III évaluant gemcitabine, cisplatine plus S-1 (GCS) versus gemcitabine et cisplatine (GC) dans les cancers des voies biliaires avancés (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de gemcitabine + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine + S-1 chez des patients avec cancers des voies biliaires avancés

Critères d'inclusion

- Cancer des voies biliaires avancé, confirmé histologiquement non résecable ou en rechute
 - Pas de CT préalable
 - ECOG PS 0–2
- (n=246)

R
1:1

**GCS: Gemcitabine* +
cisplatine† + S-1‡
(n=123)**

Stratification

- Non résecable vs. en rechute
- Vésicule biliaire vs. non vésicule biliaire
- ECOG PS 0–1 vs. 2

**GC: Gemcitabine* +
cisplatine†
(n=123)**

Prog

Prog

CRITÈRE PRINCIPAL

- SG

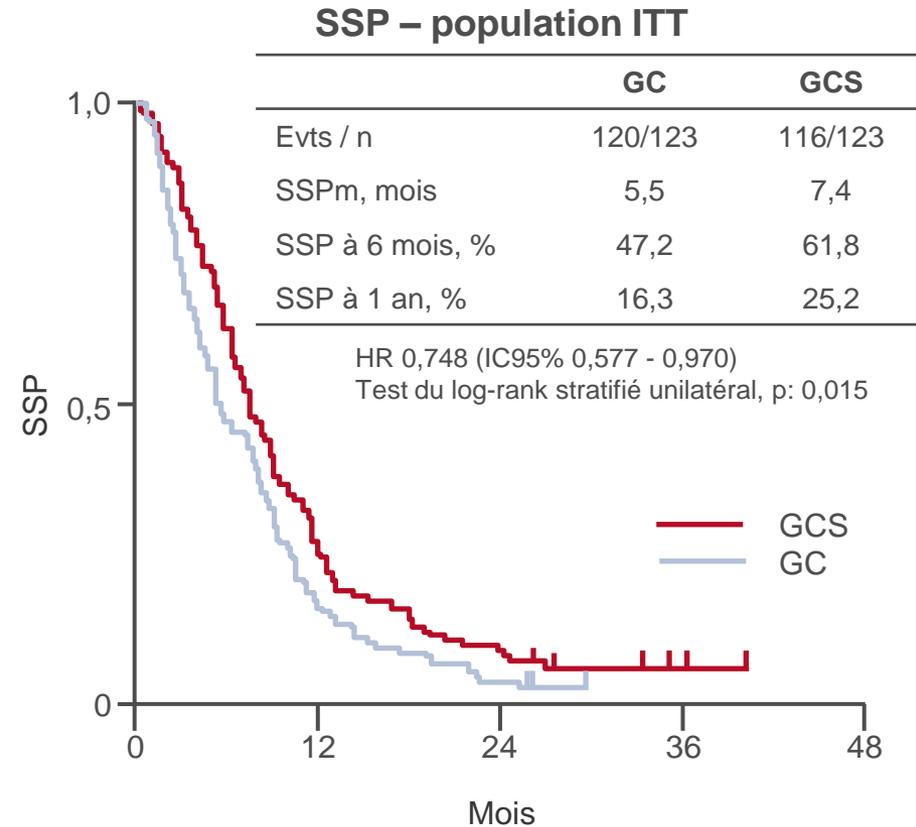
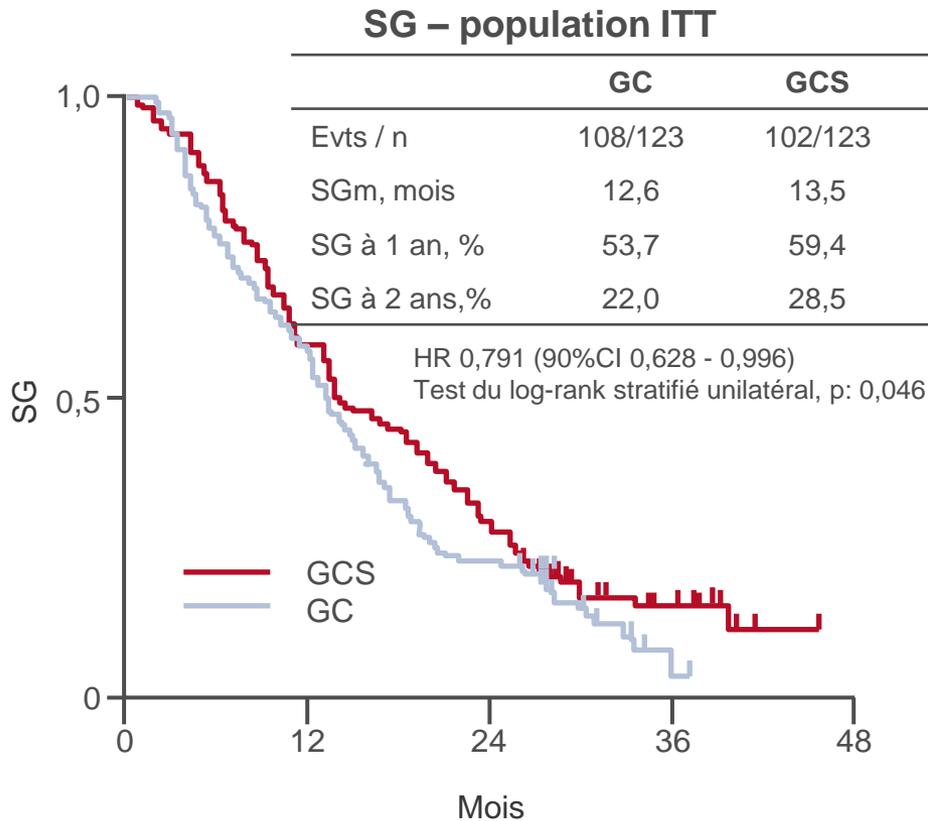
CRITÈRES SECONDAIRES

- SSP, tolérance, réponse objective

*1000 mg/m²; †25 mg/m² iv à J1, 8 /3S; ‡40–60 mg 2x/j à J1–7

615O: Etude randomisée de phase III évaluant gemcitabine, cisplatine plus S-1 (GCS) versus gemcitabine et cisplatine (GC) dans les cancers des voies biliaires avancés (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

Résultats



615O: Etude randomisée de phase III évaluant gemcitabine, cisplatine plus S-1 (GCS) versus gemcitabine et cisplatine (GC) dans les cancers des voies biliaires avancés (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

Résultats

Els grade 3–4 survenant chez >10% des patients, n (%)	GC (n=122)	GCS (n=119)
Neutropénie	48	39
Anémie	15	8
Thrombocytopénie	21	9
AST	20	15
ALT	16	13
Infection des voies biliaires	16	17

- Il y a eu un décès lié au traitement dans chaque bras

Conclusions

- **Chez ces patients avec cancer des voies biliaires avancé, gemcitabine + cisplatine + S-1 a démontré une amélioration de la SG comparativement à gemcitabine + cisplatine**
- **Selon ces résultats, gemcitabine + cisplatine + S-1 pourrait potentiellement être considéré comme un nouveau standard de traitement chez les patients avec cancer des voies biliaires avancé**

Immunothérapie

Discutant – Keilholz U

Objectif (Abstract 1133PD – Hidalgo M, et al)

- **Evaluer l'efficacité et la tolérance de BL-8040, un antagoniste de haute affinité de CXCR4 + pembrolizumab chez des patients avec adénocarcinome pancréatique métastatique (étude COMBAT)**

Méthodologie

- Dans cette étude ouverte, multicentrique de phase IIa, BL-8040 1,25 mg/kg sc en monothérapie a été administré à J1–5 suivi de cycles de 3 semaines de pembrolizumab 200 mg iv + BL-8040 1,25 mg/kg sc 2x/S (jours non consécutifs) pendant une durée pouvant aller jusqu'à 2 ans

Résultats

- Dans la population ITT modifiée (mITT*; n=29), les patients ont eu une durée médiane de traitement de 72 (37–267) jours
- Dans la population ITT modifiée, le TRO (RECIST v1,1) était de 1 RP avec réduction ~40% de la charge tumorale, 9 MS et au total la maladie a donc été contrôlée chez 10 patients
- La SGM pour la population totale (n=37) était de 3,3 mois avec un taux de survie à 6 mois de 34,4%
- Chez les patients qui ont reçu le traitement en 2^e ligne (n=17), la SGM était de 7,5 mois avec un taux de survie à 6 mois de 51,5%
- Il y a eu 12 (18,9%) EILTs de grade ≥ 3 , les rash, éruptions et exanthèmes étant les plus fréquents, avec 3 EIs suivis de douleurs musculosquelettiques et des tissus conjonctifs (dont 2 EIs)

*mITT: patients ayant reçu l'association et ayant eu au moins une évaluation après inclusion pour l'efficacité

Immunothérapie

Discutant – Keilholz U

Messages clés

- **L'adénocarcinome pancréatique métastatique avait préalablement montré une absence de réponse aux inhibiteurs de checkpoint en monothérapie, si bien que cette étude mérite des éloges pour le contrôle de la maladie et la SGM observés chez ces patients lourdement prétraités**
- **Des études complémentaires d'association doivent être conduites chez les patients avec cancer du pancréas métastatique**

**Cancers du pancréas, de l'intestin grêle et du tractus
hépatobiliaire**

CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

LBA26: Résultats actualisés de tolérance et activité clinique d'une étude de phase Ib évaluant atézolizumab + bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) – Pishvaian MJ, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab combiné à l'atézolizumab chez des patients avec CHC non résécable ou avancé

Critères d'inclusion

- CHC non résécable ou avancé
- Score Child-Pugh ≤ 7
- Pas de traitement systémique préalable
- Pas de traitement par anti-CTLA-4 ou anti-PD-(L)1
- ECOG PS 0–1

(n=103)

Atézolizumab 1200 mg iv /3S +
bevacizumab 15 mg/kg iv /3S

Prog/
toxicité/
perte du
bénéfice
clinique

CRITÈRES PRINCIPAUX

- Tolérance, TRO (RECIST v 1,1)

CRITÈRES SECONDAIRES

- Durée de réponse, SSP, délai jusqu'à progression radiographique, SG

LBA26: Résultats actualisés de tolérance et activité clinique d'une étude de phase Ib évaluant atézolizumab + bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) – Pishvaian MJ, et al

Résultats

- Il n'y a pas eu de nouveau signal de toxicité par rapport au profil de tolérance connu de chaque traitement

Els, n (%)	n=103
Tous grades	95 (92)
Liés au traitement	84 (82)
Grade 3/4	41 (40)
Liés au traitement	28 (27)
Les plus fréquents (chez ≥20% des patients)	
Diminution appétit	29 (28)
Fatigue	21 (20)
Rash	21 (20)
Fièvre	21 (20)

TRO	
Global, n (%)*	23/73 (32)
RC	1/73 (1)
RP	22/73 (30)
MS	33/73 (45)
Progression	13/73 (18)
SSP*, mois	
Médiane (range)	14,9 (0,5–23,9+)

*Données de 4 (6%) patients non évaluables ou manquantes

LBA26: Résultats actualisés de tolérance et activité clinique d'une étude de phase Ib évaluant atézolizumab + bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) – Pishvaian MJ, et al

Conclusions

- **Chez ces patients avec CHC, l'atézolizumab + bevacizumab a démontré une activité prometteuse avec des réponses durables**
- **La combinaison atézolizumab + bevacizumab a été globalement bien tolérée sans nouveau signal de toxicité**

LBA27: Etude randomisée de phase 2 multicentrique évaluant SHR-1210 (anticorps anti PD-1) chez les patients avec CHC avancé après échec ou intolérance à un traitement systémique préalable – Qin SK, et al

Objectif

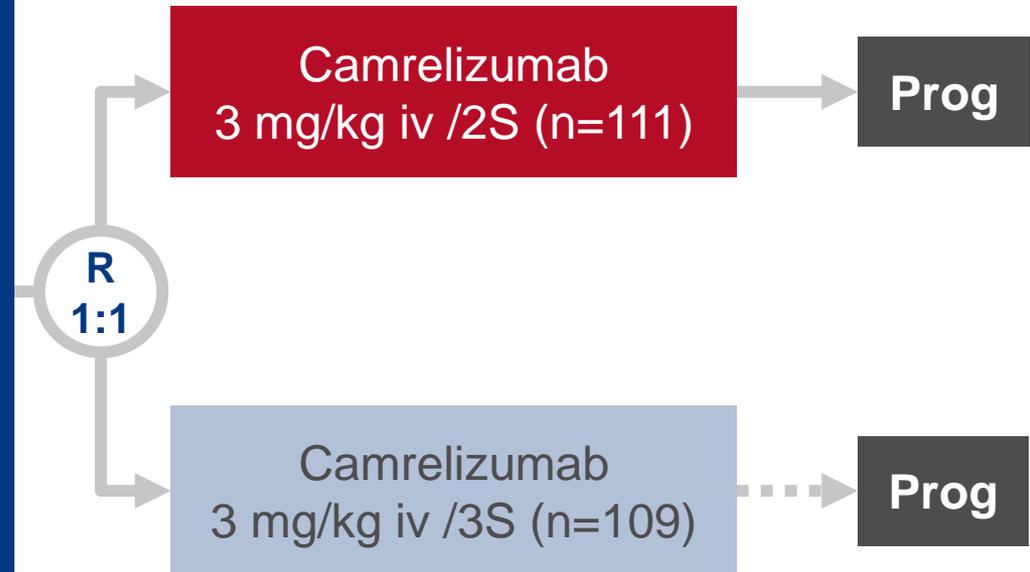
- Evaluer l'efficacité et la tolérance du camrelizumab (SHR-1210) chez des patients chinois avec CHC avancé

Critères d'inclusion

- CHC avancé confirmé histologiquement ou cytologiquement
 - Progression ou intolérance à ≥ 1 traitement systémique préalable
 - Non éligible à la chirurgie ou au traitement local
 - Child-Pugh A ou B (≤ 7)
 - ≥ 1 lésion mesurable
 - ECOG PS 0–1
- (n=220)

CRITÈRES PRINCIPAUX

- TRO, taux de SG à 6 mois



CRITÈRES SECONDAIRES

- TCM, durée de réponse, délai à progression, délai de réponse, SSP, SG, tolérance

LBA27: Etude randomisée de phase 2 multicentrique évaluant SHR-1210 (anticorps anti PD-1) chez les patients avec CHC avancé après échec ou intolérance à un traitement systémique préalable – Qin SK, et al

Résultats

	Total (n=217)	Groupe /2S (n=109)	Groupe /3S (n=108)
TRO confirmé, n (%) [IC95%]	30 (13,8) [9,5 - 19,1]	12 (11,0) [5,8 - 18,4]	18 (16,7) [10,2 - 25,1]
Meilleure réponse objective, n (%)			
RC	0	0	0
RP	30 (13,8)	12 (11,0)	18 (16,7)
MS	67 (30,9)	40 (36,7)	27 (25,1)
Progression	98 (45,2)	44 (40,4)	54 (50,1)
Non évaluable	22 (10,1)	13 (11,9)	9 (8,3)
Taux SG à 6 mois, % (IC95%)	74,7 (68,3 - 79,9)	76,1 (67,0 - 83,1)	73,1 (63,7 - 80,5)
TCM, n (%) [IC95%]	97 (44,7) [38,0 - 51,6]	52 (47,7) [38,1 - 57,5]	45 (41,7) [32,3 - 51,5]
Délai de réponse médian, mois (range)	2,0 (1,7–6,2)	2,0 (1,7–6,1)	2,1 (1,9–6,2)
Durée de réponse médiane, mois (range)	NR (2,5–15,4+)	NR (2,5–15,4+)	NR (2,5–12,4+)
Réponses en cours, n/N (%)	22/30 (73,3)	9/12 (75,0)	13/18 (72,2)
Délai à progression médian, mois (IC95%)	2,6 (2,0 - 3,3)	3,2 (1,9 - 3,4)	2,1 (2,0 - 3,4)
SSP médiane, mois (IC95%)	2,1 (2,0 - 3,2)	2,3 (1,9 - 3,2)	2,0 (2,0 - 3,2)

LBA27: Etude randomisée de phase 2 multicentrique évaluant SHR-1210 (anticorps anti PD-1) chez les patients avec CHC avancé après échec ou intolérance à un traitement systémique préalable – Qin SK, et al

Résultats

Patients, n (%)	Total (n=217)	Groupe /2S (n=109)	Groupe /3S (n=108)
EILTs tous grades	197 (90,8)	99 (90,8)	98 (90,7)
Grade 3/4	42 (19,4)	21 (19,3)	21 (19,4)
Provoquant le décès	2 (0,9)	2 (1,8)	0
EIGs	21 (9,7)	14 (12,8)	7 (6,5)
Provoquant l'arrêt définitif du traitement	6 (2,8)	3 (2,8)	3 (2,8)
Provoquant l'arrêt temporaire du traitement	30 (13,8)	18 (16,5)	12 (11,1)

Conclusions

- Chez ces patients chinois avec CHC avancé prétraité, le camrelizumab administré toutes les 2 semaines et toutes les 3 semaines a apporté une efficacité clinique cliniquement significative et a été globalement bien toléré
- Bien que les patients ayant reçu du sorafenib dans cette étude aient eu des caractéristiques à l'inclusion plus péjoratives que dans les études évaluant le nivolumab et le pembrolizumab, le camrelizumab a démontré une efficacité et une tolérance comparables

Discutant – Cheng A

Objectif (REACH and REACH-2: Abstract 622PD – Zhu AX, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du ramucirumab + MSSup vs. placebo + MSSup dans 2 études globales de phase III chez des patients avec CHC après sorafenib (REACH and REACH-2)

Méthodologie

- Les patients (n=565 pour REACH; n=292 pour REACH-2) ont été randomisés (1:1 et 2:1, respectivement) pour recevoir ramucirumab 8 mg/kg iv /2S par cycle et MSSup vs. placebo /2S par cycle + MSSup
- Les patients (n=250) de l'étude REACH avec AFP \geq 400 ng/mL à l'inclusion ont été rassemblés avec ceux de REACH-2

Résultats

Délai à détérioration du score total FHSI-8	Ramucirumab (n=316)	Placebo (n=226)	HR (IC95%)	p
Evts	154	104	0,725	0,0152
Médiane, mois	3,3	1,9	(0,559 - 0,941)	

- Une tendance au retard cliniquement significatif de la détérioration a été observée sous ramucirumab dans les études REACH (AFP \geq 400 ng/mL) et REACH-2

Messages clés

- **Les investigateurs des études REACH peuvent être congratulés pour avoir montré une tendance uniforme à la réduction des symptômes liés à la maladie sous ramucirumab en monothérapie en 2^e ligne de traitement chez les patients avec CHC**

**Cancers du pancréas, de l'intestin grêle et du tractus
hépatobiliaire**

TUMEURS

NEUROENDOCRINES

Tumeurs neuroendocrines

Discutant – Grande E

Objectif (Abstract 1312PD – Walter T, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'évérolimus après traitement par voie transartérielle des métastases de TNE gastrointestinales chez des patients avec maladie hépatique progressive (essai FFCD 1104-EVACEL-GTE)

Méthodologie

- Dans cette étude monobras de phase II, les patients (n=74) avec TNE du tractus GI de grade 1/2, avec progression hépatique au cours de l'année précédente ont reçu un traitement par voie transartérielle suivi 7 jours plus tard d'évérolimus 10 mg/j pendant une période allant jusqu'à 24 mois ou jusqu'à progression

Résultats

- Le taux de SSP hépatique à 24 mois était de 30% (IC95% 21 - 40), avec une SSP hépatique médiane de 18 (IC95% 13 - 22) mois et une SSPm de 17 mois (IC95% 12 - 22)
- La SGM était de 51 mois (IC95% 33 - 60) et le TRO de 54%
- Les EIs de grade >2 les plus fréquents survenant chez >10% des patients étaient l'élévation des enzymes hépatiques (55%), la fatigue (18%), la diarrhée (16%) et l'anémie (12%)

Tumeurs neuroendocrines

Discutant – Grande E

Objectif (Abstract 1313PD – Okuyama H, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'évérolimus chez des patients avec carcinome neuroendocrine (CNE) du pancréas réfractaire ou intolérant à une CT à base de platine

Méthodologie

- Des patients (n=25) avec CNE pancréatique confirmé histologiquement et ECOG PS 0–2 ont reçu l'évérolimus 10 mg/j jusqu'à progression ou toxicité

Résultats

- La durée médiane de traitement était de 35,0 jours (range 3–263)
- La SSPm (n=23) était de 1,15 mois (IC95% 0,9 - 3,1) avec un taux de SSP à 3 mois de 32%
- La SGm (n=23) était de 7,5 mois (IC95% 3,1 - 13,5)
- Les EI_s de grade ≥ 3 survenant chez $>10\%$ des patients étaient l'hyperglycémie (20%), l'anémie (16%), la thrombocytopénie (16%) et l'hyponatrémie (12%)

Tumeurs neuroendocrines

Discutant – Grande E

Messages clés

- L'étude de Walter et al., est la première à avoir évalué l'évérolimus après traitement transartériel des métastases hépatiques dans les TNE GI mais le critère principal n'a pas été atteint et la toxicité hépatique est apparue élevée
- L'étude n'a pas clarifié la question de savoir si une thérapie ciblée devrait être utilisée immédiatement après traitement transartériel des métastases hépatiques ou à progression?
- Dans l'étude de Okuyama et al., la réponse au traitement a été comparable à celle des autres thérapies ciblées, avec une activité de longue durée observée chez 2 patients et l'évérolimus pourrait être une option thérapeutique chez les patients inéligibles à la CT à base de platine
- Il reste des besoins médicaux non résolus pour les patients avec TNE de grade 3 et pour les carcinomes neuroendocrines

CANCERS DU COLON, RECTUM ET ANUS

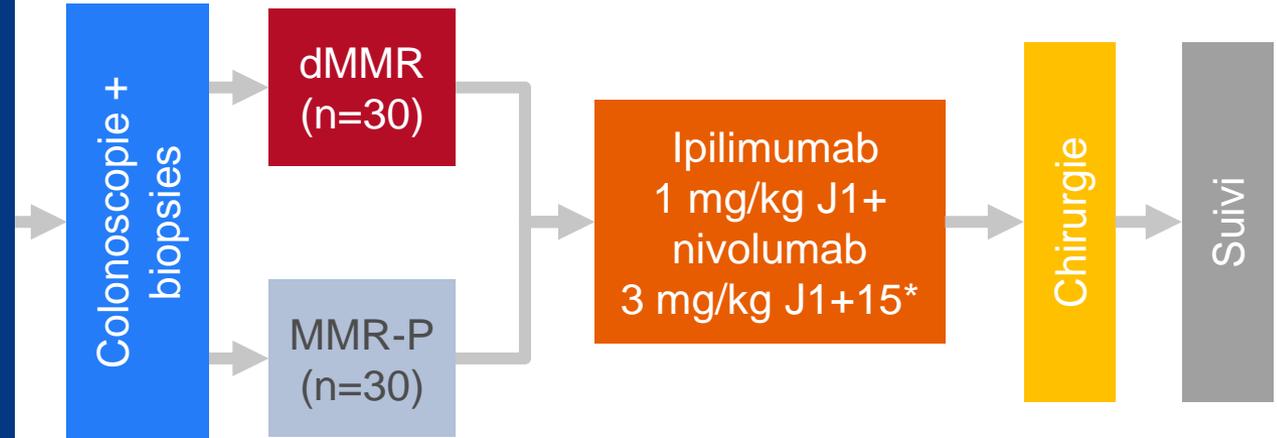
LBA37_PR: Ipilimumab plus nivolumab en néoadjuvant dans le cancer du colon au stade précoce – Chalabi M, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de ipilimumab + nivolumab en néoadjuvant chez des patients avec cancer du colon au stade précoce

Critères d'inclusion

- Cancer du colon confirmé histologiquement (pas de cancer du rectum)
- Pas de métastases à distance
- Pas de signes de perforation ou d'obstruction intestinale



CRITÈRES PRINCIPAUX

- Tolérance/faisabilité

CRITÈRES SECONDAIRES

- Efficacité, association entre réponse et CMT, IFN γ , signatures génétiques, infiltration par les cellules T, TCR clonalité

*La moitié des patients MMR-P ont reçu du célécoxib et d'autres combinaisons en plus des traitements de l'étude

LBA37_PR: Ipilimumab plus nivolumab en néoadjuvant dans le cancer du colon au stade précoce – Chalabi M, et al

Résultats

- Sur les 19 patients inclus, 14 étaient évaluable; la durée médiane entre traitement et chirurgie a été de 32 jours (IQR 28–35)
- Il n'y a pas eu de retard à la chirurgie pour raison de tolérance

EILTs (n=14)	Grade 1/2, n (%)	Grade 3, n (%)
Total	10 (71)	5 (36)
Réaction sarcoïd-like	1 (7)	0
Douleur abdominale*	0	1 (7)
Rash	0	1 (7)
Bouche sèche	4 (29)	0
Réaction à la perfusion	2 (14)	0
Peau sèche	1 (7)	0
Arthrite	1 (7)	0
Diarrhée	1 (7)	0
Infection abdominale	0	1 (7)
Fistule	0	1 (7)
Pneumonie	0	1 (7)

Postopératoire**

*Douleur abdominale due à une pseudoprogession;

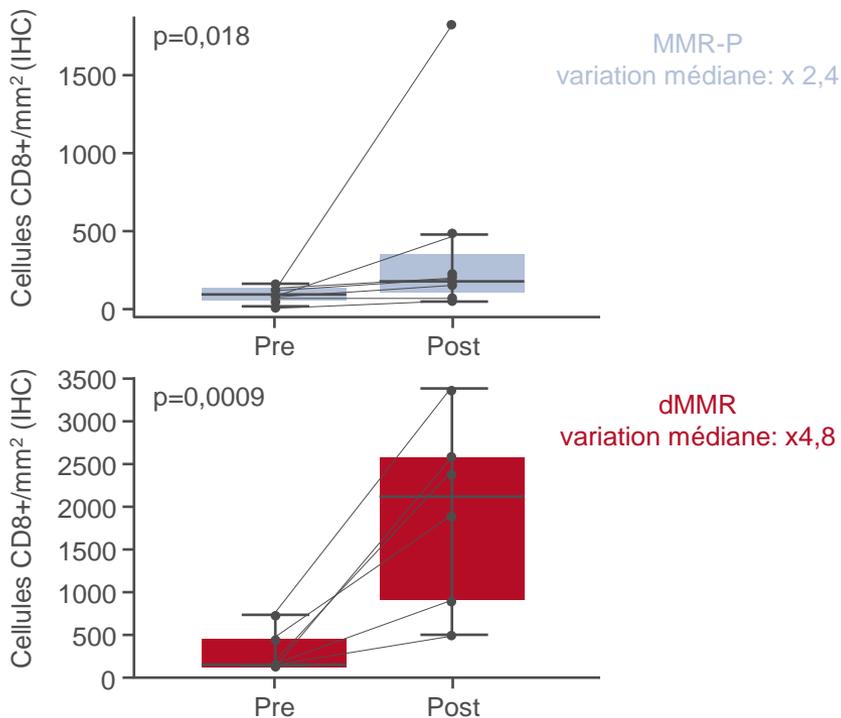
**non attribuable à l'inhibiteur de checkpoint

LBA37_PR: Ipilimumab plus nivolumab en néoadjuvant dans le cancer du colon au stade précoce – Chalabi M, et al

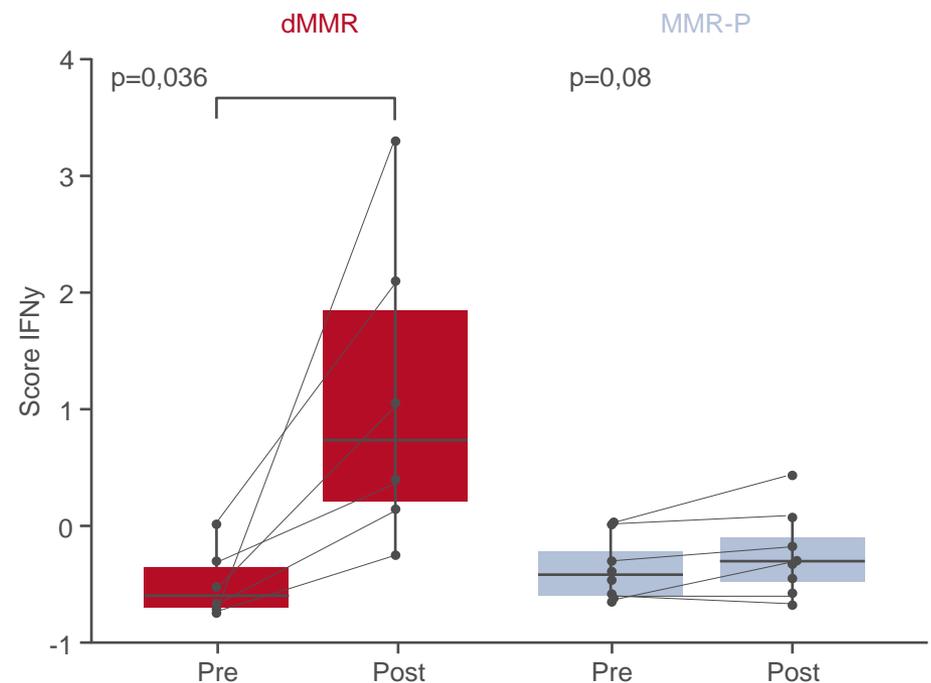
Résultats

- Une réponse majeure a été observée dans toutes les tumeurs dMMR
- L'infiltration pré traitement par les CD3 n'était pas prédictive de réponse

Les cellules T CD8+ ont augmenté dans les tumeurs dMMR et MMR-P



Le score IFN γ a significativement augmenté après traitement



LBA37_PR: Ipilimumab plus nivolumab en néoadjuvant dans le cancer du colon au stade précoce – Chalabi M, et al

Résultats

- La clonalité TCR pré et post traitement n'était pas significativement différente dans les tumeurs dMMR ou MMR-P
- Les signatures géniques pré traitement n'étaient pas prédictives de la réponse au traitement

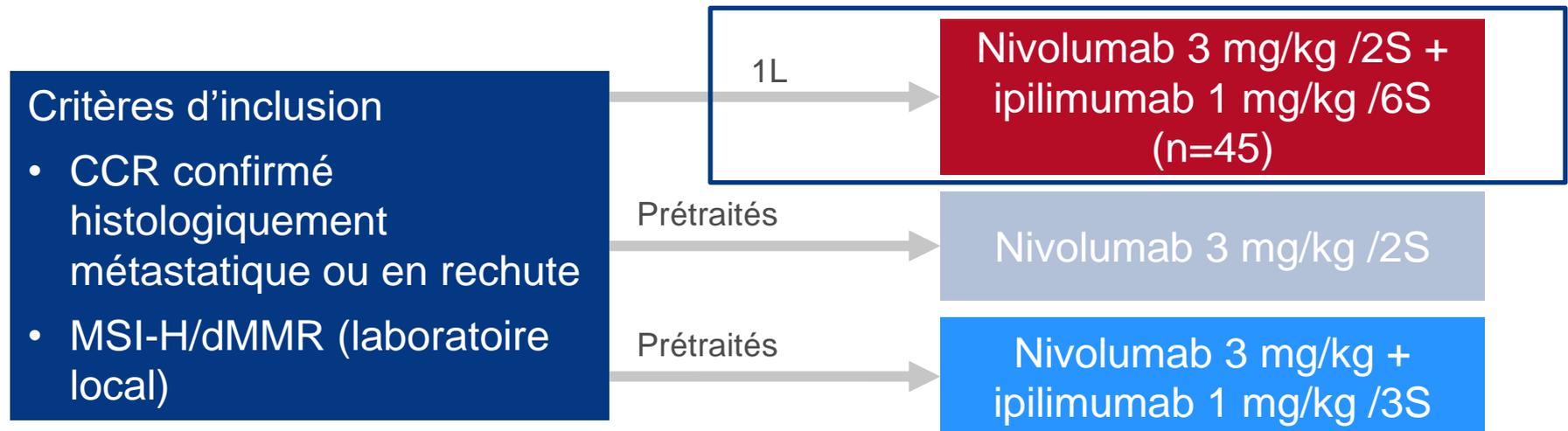
Conclusions

- **Chez ces patients avec cancer du colon au stade précoce, le traitement préopératoire court par ipilimumab + nivolumab a été bien toléré et associé à une réponse pathologique majeure dans toutes les tumeurs dMMR**
- **Les mesures d'inflammation tumorale pré traitement n'étaient pas prédictives de la réponse**
- **Ces résultats doivent être confirmés dans des études de plus grande ampleur**

LBA18_PR: Bénéfice clinique durable sous nivolumab plus ipilimumab à faible dose en traitement de 1^e ligne du cancer colorectal métastatique (CCRm) avec instabilité microsatellitaire élevée/ déficit de réparation des mésappariements (MSI-H/dMMR) – Lenz HJ, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de nivolumab + ipilimumab faible dose utilisés en 1^e ligne de traitement chez des patients avec CCRm MSI-H/dMMR dans l'étude CheckMate-142



CRITÈRE PRINCIPAL

- TRO (évalué par l'investigateur RECIST v1,1)

CRITÈRES SECONDAIRES

- TRO par revue centralisée indépendante en aveugle, TCM*, durée de réponse, SSP, SG et tolérance

*Patients avec RC, RP ou MS pendant ≥12 semaines divisés par le nombre de patients traités

LBA18_PR: Bénéfice clinique durable sous nivolumab plus ipilimumab à faible dose en traitement de 1^e ligne du cancer colorectal métastatique (CCRm) avec instabilité microsatellitaire élevée/ déficit de réparation des mésappariements (MSI-H/dMMR) – Lenz HJ, et al

Résultats

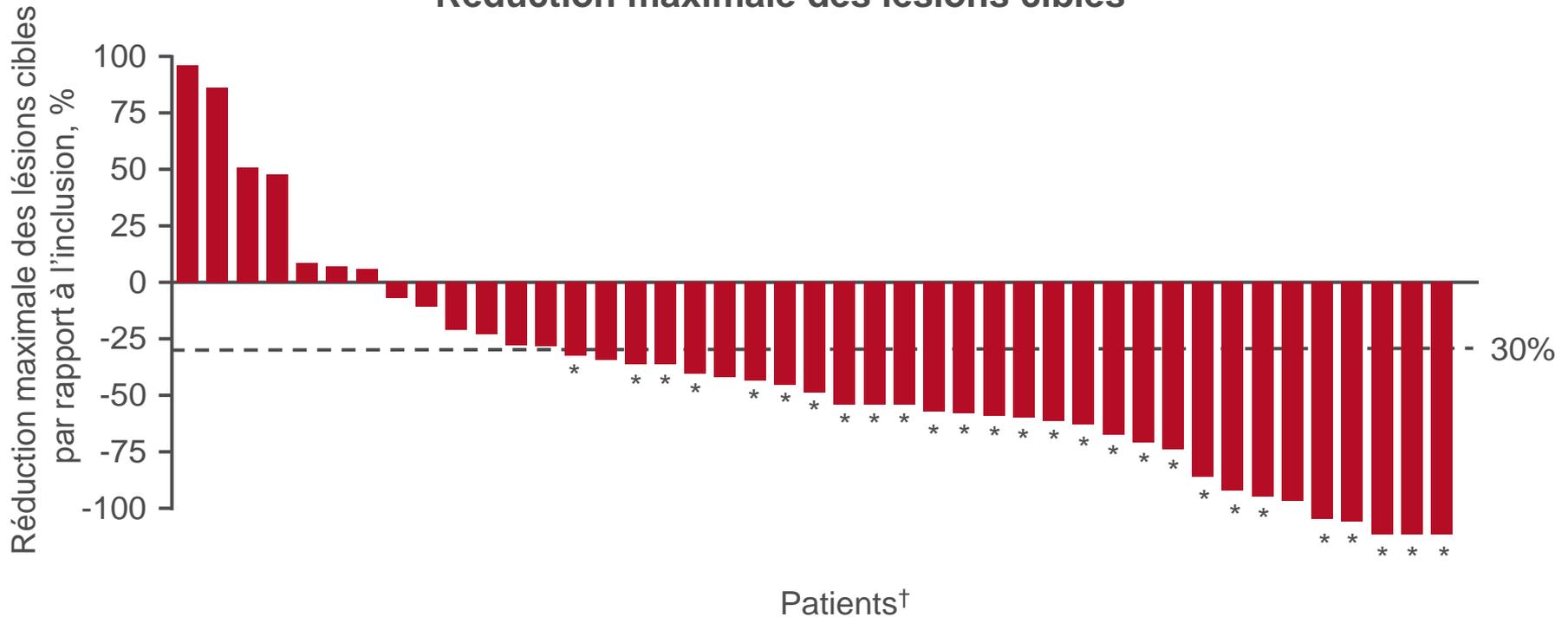
Evaluation par l'investigateur	Nivolumab 3 mg/kg /2S + ipilimumab 1 mg/kg /6S (n=45)
TRO*, n (%) [IC95%]	27 (60) [44,3 - 74,3]
Meilleure réponse objective, n (%)	
RC	3 (7)
RP	24 (53)
MS	11 (24)
Progression	6 (13)
Non déterminée	1 (2)
TCM, n (%) [IC95%]	38 (84) [70,5 - 93,5]
Taux de SSP à 12 mois, % (IC95%)	77 (62,0 - 87,2)
Taux de SG à 12 mois, % (IC95%)	83 (67,6 - 91,7)

- Des réponses ont été observées quelle que soit l'expression tumorale de PD-L1, le statut mutationnel *BRAF* ou *KRAS* ou un diagnostic de syndrome de Lynch
 - Chez les 17 patients avec mutation *BRAF*, le TRO était de 71% et le TCM de 88%

LBA18_PR: Bénéfice clinique durable sous nivolumab plus ipilimumab à faible dose en traitement de 1^e ligne du cancer colorectal métastatique (CCRm) avec instabilité microsatellitaire élevée/ déficit de réparation des mésappariements (MSI-H/dMMR) – Lenz HJ, et al

Résultats

Réduction maximale des lésions cibles



- Une réduction de la charge tumorale par rapport à l'inclusion a été observée chez 84% des patients

*Réponse confirmée selon l'investigateur;

†Patients évaluables selon l'investigateur

LBA18_PR: Bénéfice clinique durable sous nivolumab plus ipilimumab à faible dose en traitement de 1^e ligne du cancer colorectal métastatique (CCRm) avec instabilité microsatellitaire élevée/ déficit de réparation des mésappariements (MSI-H/dMMR) – Lenz HJ, et al

Résultats

Patients, n (%)	Nivolumab 3 mg/kg /2S+ ipilimumab 1 mg/kg /6S (n=45)	
	Tous grades	Grade 3–4
Tous EILTs	35 (78)	7 (16)
Tous EIGs	6 (13)	3 (7)
Tous EIGs provoquant l'arrêt	3 (7)	1 (2)
EILTs rapportés chez >10% des patients		
Prurit	11 (24)	0
Hypothyroïdie	8 (18)	1 (2)
Asthénie	7 (16)	1 (2)
Arthralgies	6 (13)	0
Augmentation lipase	5 (11)	0
Nausées	5 (11)	0
Rash	5 (11)	0

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm MSI-H/dMMR, le traitement de 1^e ligne par nivolumab + ipilimumab faible dose a démontré un bénéfice clinique robuste et durable et la combinaison a été globalement bien tolérée
- Nivolumab + ipilimumab faible dose pourrait être une nouvelle option de traitement de 1^e ligne dans cette population

LBA19: Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atézolizumab vs. FP/BEV dans le cancer colorectal métastatique BRAF sauvage: résultats de la cohorte 2 de MODUL – un essai multicentrique randomisé de traitement de maintenance orienté par les biomarqueurs après induction en 1^e ligne – Grothey A, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de fluoropyrimidine + bevacizumab + atézolizumab en maintenance en 1^e ligne chez des patients avec CCRm MSS dans la cohorte 2 de l'étude MODUL (Cohorte 1, BRAF muté; Cohorte 3, HER2+; et Cohorte 4, HER2-, BRAF WT)

Traitement d'induction

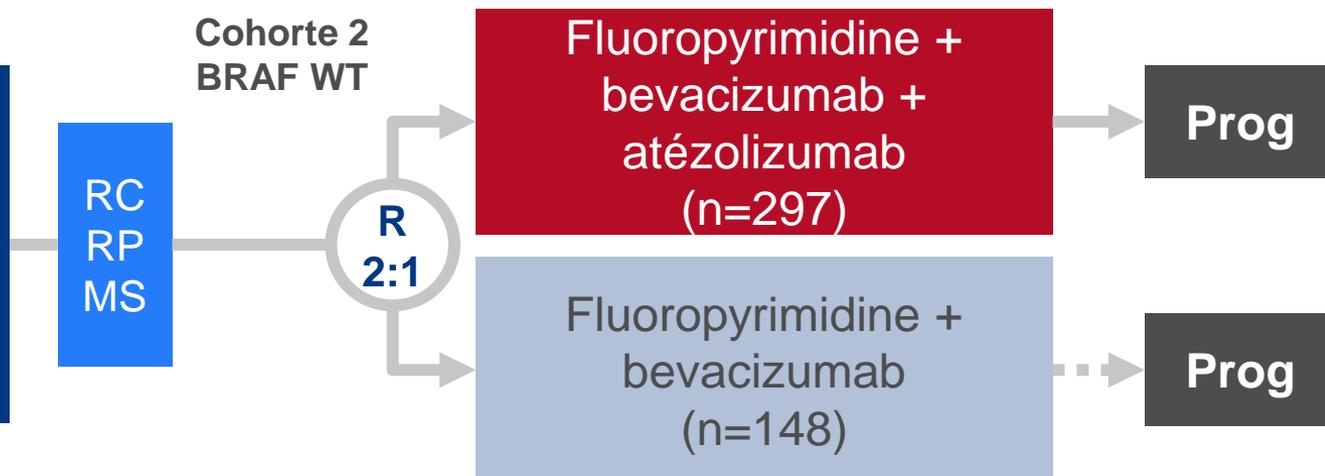
- FOLFOX + bevacizumab 8 cycles
- ou
- FOLFOX + bevacizumab 6 cycles puis 5FU/LV + bevacizumab 2 cycles

CRITÈRE PRINCIPAL

- SSP (RECIST v1,1)

Traitement de maintenance guidé par biomarqueurs

Cohorte 2
BRAF WT



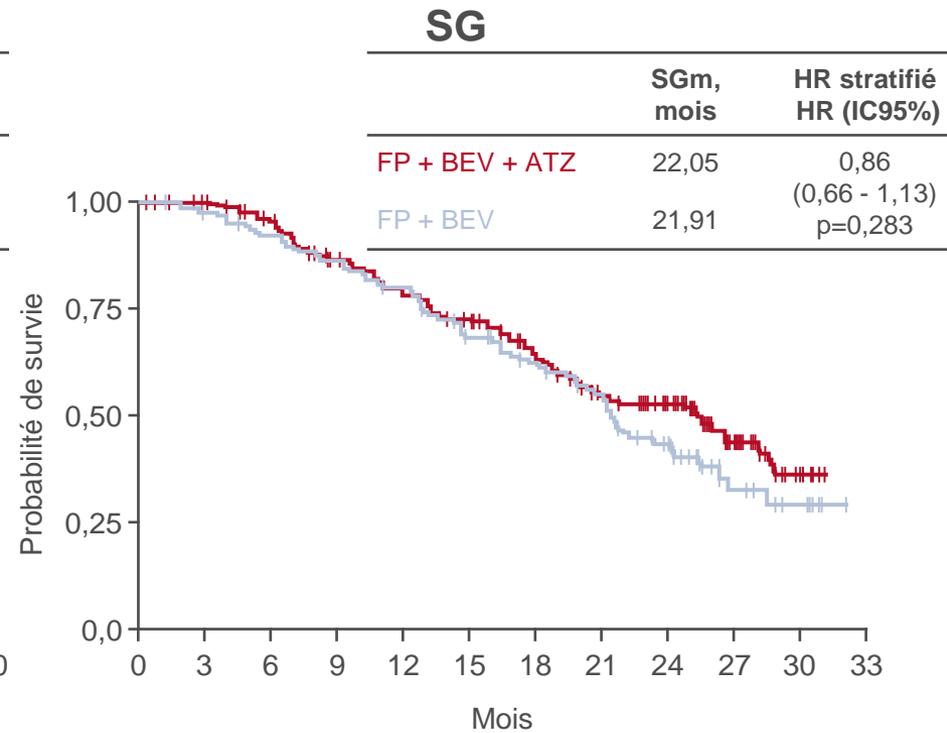
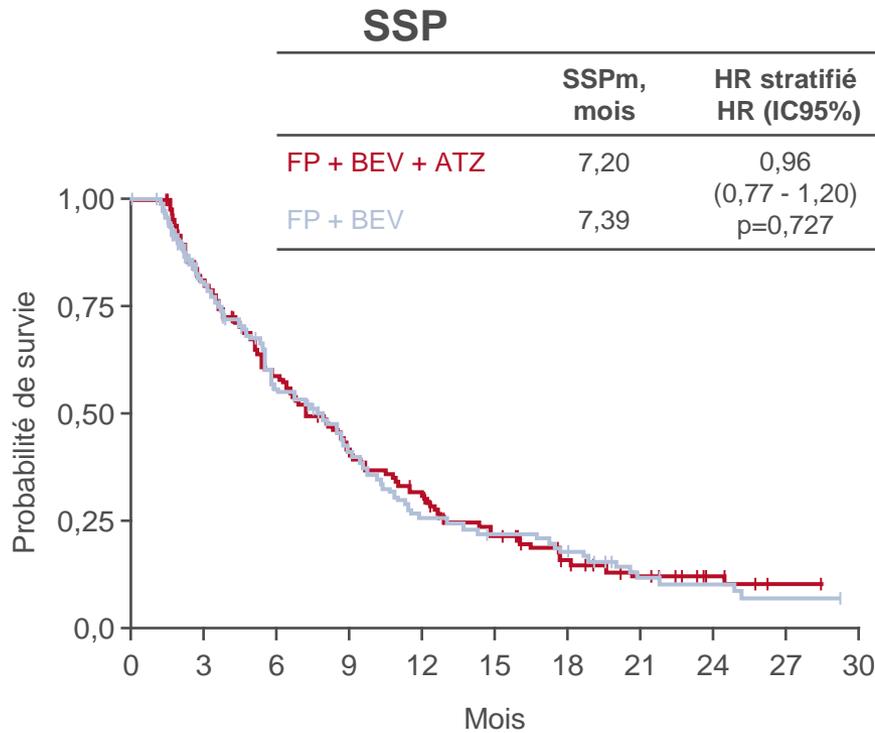
CRITÈRES SECONDAIRES

- SG, TRO, TCM, délai de réponse, durée de réponse, variation ECOG et tolérance

LBA19: Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atézolizumab vs. FP/BEV dans le cancer colorectal métastatique BRAF sauvage: résultats de la cohorte 2 de MODUL – un essai multicentrique randomisé de traitement de maintenance orienté par les biomarqueurs après induction en 1^e ligne – Grothey A, et al

Résultats

SSP et SG (suivi médian 18,7 mois)



	N	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
FP + BEV + ATZ	297	224	147	103	70	49	29	16	6	1	1	
FP + BEV	148	109	74	55	29	21	17	6	3	1	0	

297	293	275	244	214	189	164	104	70	28	8	0
148	142	130	120	108	94	79	49	30	14	5	0

LBA19: Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atézolizumab vs. FP/BEV dans le cancer colorectal métastatique BRAF sauvage: résultats de la cohorte 2 de MODUL – un essai multicentrique randomisé de traitement de maintenance orienté par les biomarqueurs après induction en 1^e ligne – Grothey A, et al

Résultats

Patients, n (%)	Fluoropyrimidine + bevacizumab + atézolizumab (n=293)	Fluoropyrimidine + bevacizumab (n=143)
Els sous traitement	276 (94,2)	124 (86,7)
Grade ≥3	110 (37,5)	43 (30,1)
Grade 5	3 (1,0)*	1 (0,7)†
Tous EIGs	28 (9,6)	6 (4,2)
Els provoquant l'arrêt du traitement	36 (12,3)	16 (11,2)

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm BRAF sauvage, l'association de atézolizumab et fluoropyrimidine + bevacizumab en maintenance en 1^e ligne n'a pas amélioré la survie (SSP et SG)
- Aucun nouveau signal de toxicité n'a été identifié pour atézolizumab + fluoropyrimidine + bevacizumab

*Choc septique, crise cardiaque, infection pulmonaire récidivante à pseudomonas †perforation colique

LBA20: TRIBE2: une étude randomisée de phase III de stratégie thérapeutique du GONO dans le traitement de 1^e et 2^e ligne du CCRm non résécable – Cremolini C, et al

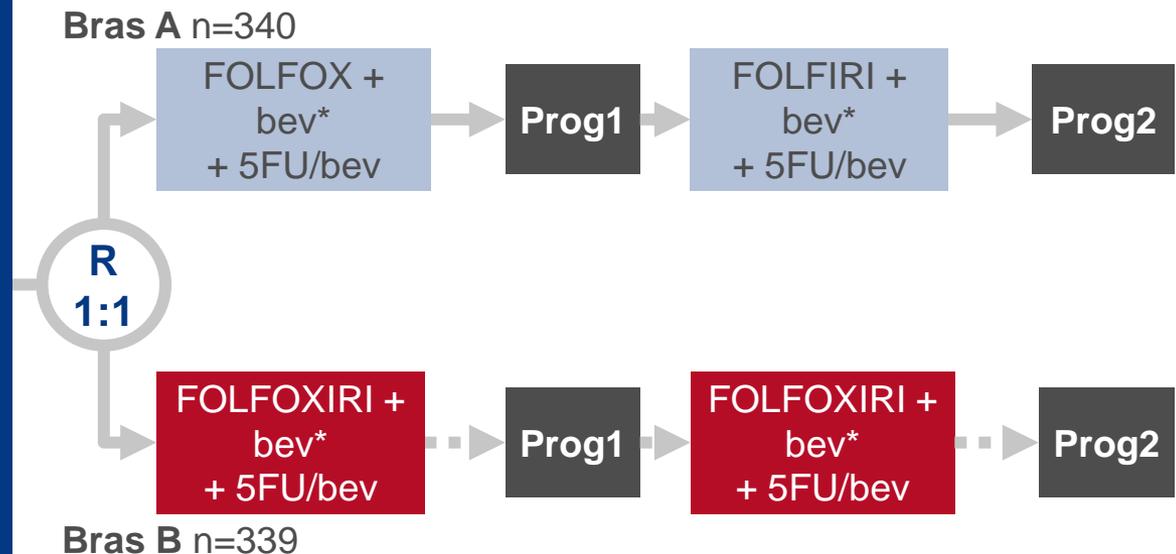
Objectif

- Evaluer si un triplet de chimiothérapie (FOLFOXIRI) administré d'emblée est plus bénéfique qu'une stratégie séquentielle planifiée de 2 lignes successives de traitement (FOLFOX – FOLFIRI) en association à un traitement antiangiogénique

Critères d'inclusion

- CCRm non résécable (évaluation locale), non prétraité au stade métastatique
- Pas de CT adjuvante contenant de l'oxaliplatine
- Fluoropyrimidine adjuvante possible si terminée >6 mois avant la récurrence
- ECOG PS ≤2 (ou PS =0 si 71–75 ans)

(n=679)



CRITÈRE PRINCIPAL

- SSP2

CRITÈRE SECONDAIRE

- SSP1

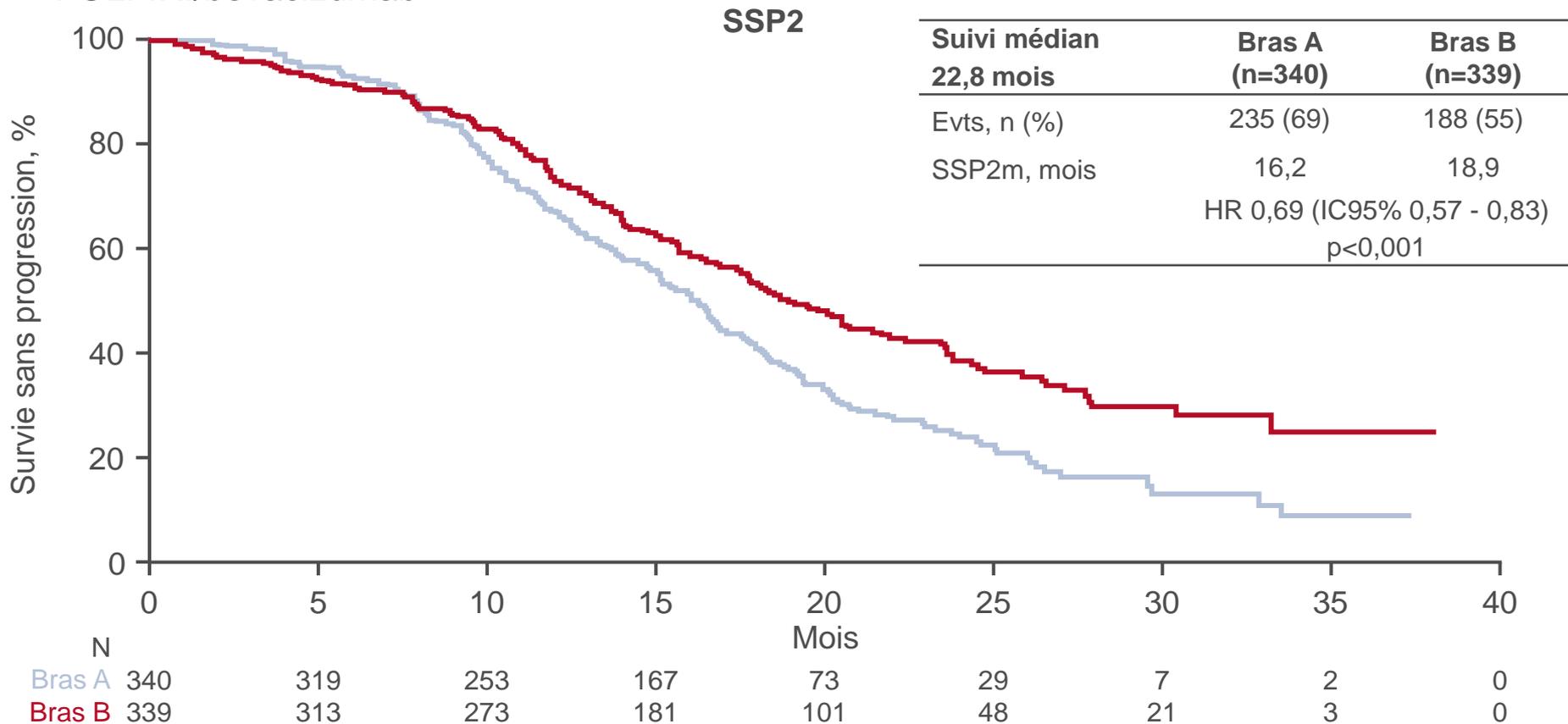
*Jusqu'à 8 cycles

Cremolini C, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA20

LBA20: TRIBE2: une étude randomisée de phase III de stratégie thérapeutique du GONO dans le traitement de 1^e et 2^e ligne du CCRm non résecable – Cremolini C, et al

Résultats

- FOLFOXIRI/bevacizumab suivi par la réintroduction des mêmes agents après progression a été supérieur à la stratégie séquentielle prédéfinie de FOLFOX/bevacizumab suivi de FOLFIRI/bevacizumab



LBA20: TRIBE2: une étude randomisée de phase III de stratégie thérapeutique du GONO dans le traitement de 1^e et 2^e ligne du CCRm non résecable – Cremolini C, et al

Résultats

- Le traitement par FOLFOXIRI/bevacizumab en 1^e ligne a été associé à un taux de réponse plus élevé que FOLFOX/bevacizumab (61% vs. 50%; p=0,005) et à une SSP plus longue (12,0 vs. 9,9 mois, HR 0,73 [IC95% 0,62 - 0,87]; p<0,001)
- Les résultats de SG sont immatures (environ 40% des événements)
- Les EI sont similaires dans les 2 bras de traitement, mais comparée à FOLFOX/bevacizumab, la 1^e ligne de FOLFOXIRI/bevacizumab était associée à une incidence plus élevée de diarrhée (5% vs. 17%), neutropénie (21% vs. 50%) et neutropénie fébrile (3% vs. 7%)
- Au total, 86% et 74% des patients ont reçu un traitement à progression après FOLFOX/bevacizumab et FOLFOXIRI/bevacizumab, respectivement

LBA20: TRIBE2: une étude randomisée de phase III de stratégie thérapeutique du GONO dans le traitement de 1^e et 2^e ligne du CCRm non résecable – Cremolini C, et al

Conclusions

- **Chez ces patients avec CCRm non résecable, FOLFOXIRI/bevacizumab s'est montré supérieur à une stratégie prédéfinie de traitement séquentiel, avec exposition aux mêmes agents**
- **Le traitement de 1^e ligne par FOLFOXIRI/bevacizumab ne compromet pas la faisabilité et l'efficacité des traitements après progression**
- **Les résultats de cette étude pour FOLFOXIRI/bevacizumab sont comparables à ceux de la précédente étude de phase III TRIBE**

452O: Individualisation de la dose de fluoropyrimidine guidée par le génotypage de la DPYD: une étude de tolérance et de coût sur les variants DPYD*2A, c,2846A>T, c,1679T>G et c,1236G>A – Henricks LM, et al

Objectif

- Evaluer si le génotypage d'emblée de la DPYD et l'individualisation de la dose de fluoropyrimidine réduit le risque de toxicité sévère liée au traitement (grade ≥ 3)

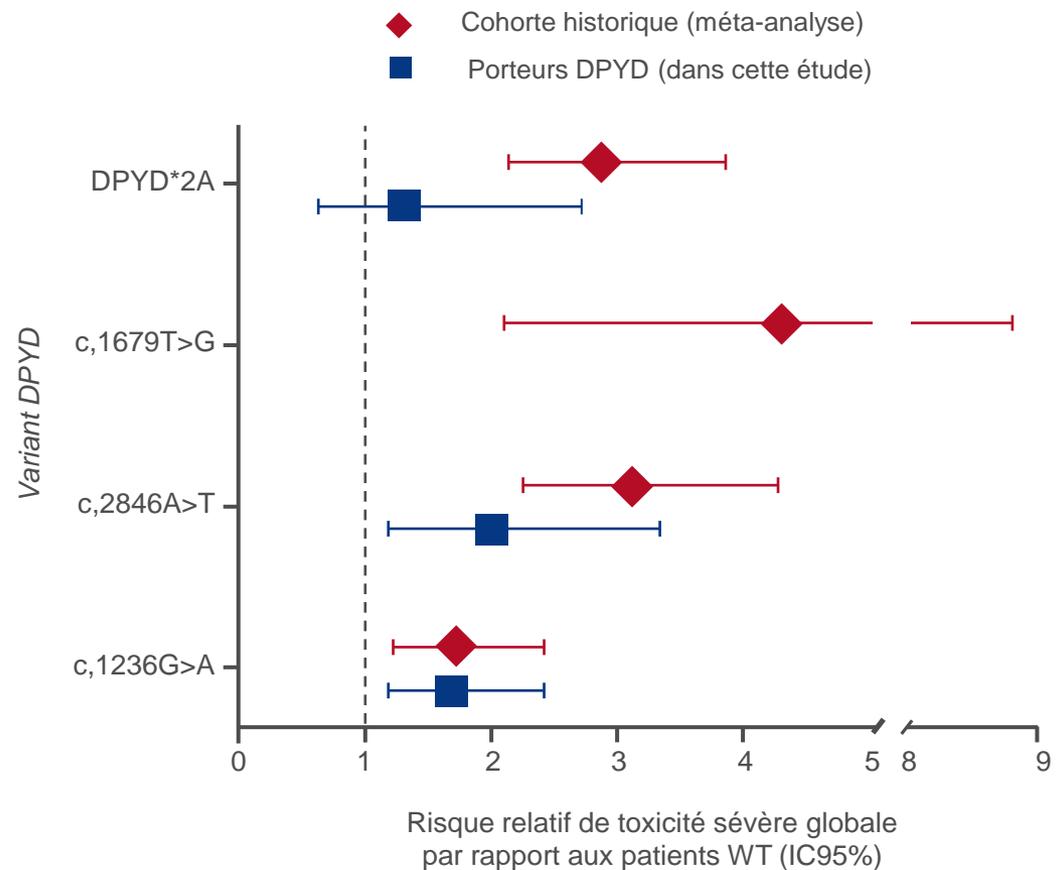
Méthodes

- Le génotypage pour DPYD*2A, c,2846A>T, c,1679T>G et c,1236G>A a été réalisé de façon prospective chez des patients avant le début du traitement par fluoropyrimidine
- Les patients qui étaient porteurs hétérozygotes des variants de la DPYD ont reçu une diminution de la dose initiale de 25% (c,2846A>T, c,1236G>A) ou 50% (DPYD*2A, c,1679T>G)
- L'incidence d'une toxicité sévère (grade ≥ 3) chez les porteurs de variants (n=85) a été comparée à celle des patients WT (n=1018) dans l'étude et à celle d'une cohorte historique de porteurs de variants de la DPYD traités à pleine dose

452O: Individualisation de la dose de fluoropyrimidine guidée par le génotypage de la DPYD: une étude de tolérance et de coût sur les variants DPYD*2A, c,2846A>T, c,1679T>G et c,1236G>A – Henricks LM, et al

Résultats

- Le risque de toxicité sévère était diminué en cas de génotypage de la DPYD
- Le risque d'hospitalisation était similaire entre les porteurs de variants et les patients WT dans cette étude
- Il n'y a pas eu de décès toxique chez les patients recevant une dose basée sur le génotypage



452O: Individualisation de la dose de fluoropyrimidine guidée par le génotypage de la DPYD: une étude de tolérance et de coût sur les variants DPYD*2A, c,2846A>T, c,1679T>G et c,1236G>A – Henricks LM, et al

Résultats

- Les analyses de PK ont démontré que l'exposition au traitement était similaire chez les patients avec dose guidée par la DPYD et chez les patients WT
- La stratégie de génotypage de la DPYD était associée à une diminution des coûts

Conclusions

- **Des améliorations de la tolérance ont été obtenues par l'utilisation du génotypage en 1^e intention de la DPYD, une stratégie qui est faisable en routine clinique et qui permet de diminuer les coûts**
- **Ces résultats suggèrent que le choix de la dose guidée par le génotypage devrait constituer un nouveau standard de prise en charge**

10: Les cellules de cancer colorectal KRAS muté et RAS/BRAF sauvage montrent des différences dans la transduction du signal qui peuvent avoir un impact sur les stratégies thérapeutiques futures – Georgiou A, et al

Objectif

- Evaluer les variations au niveau des phosphoprotéines après exposition aux inhibiteurs des voies de signalisation sur des lignées cellulaires humaines de CCR et déterminer s'il y a ou non des différences dans les modes de signalisation entre les cellules RAS sauvages et KRAS

Méthodes

- Au total, 5 modèles de lignées cellulaires humaines de CCR RAS sauvages et 10 de KRAS mutées ont été utilisées ainsi que des épanchements pleuraux et de l'ascite de 13 patients
- Les cellules ont été exposées aux thérapies ciblées (gefitinib, pictilisib, AZD5363, évérolimus, trametinib et vemurafenib) pendant 1 heure; la plateforme Luminex200[®] a été utilisée pour quantifier simultanément 55 phosphoprotéines (liées aux récepteurs TK, non-TK, aux récepteurs angiogéniques, aux voies MAPK, JNK, P13K, JAK/STAT, à la Wnt B-caténine, au cycle cellulaire et à la réponse immunitaire)
 - Seules les variations de ± 2 déviations standard par rapport à la moyenne (des contrôles) ont été considérées comme importantes

10: Les cellules de cancer colorectal KRAS muté et RAS/BRAF sauvage montrent des différences dans la transduction du signal qui peuvent avoir un impact sur les stratégies thérapeutiques futures – Georgiou A, et al

Résultats

- Dans les lignées cellulaires aussi bien RAS sauvages que KRAS mutées, les phosphoprotéines les plus fréquemment sous-régulées étaient les phosphoprotéines ciblées (e.g, pEGFR) et les phosphoprotéines effectrices en aval de la cible du traitement (e.g, pRPS6, p70-S6K, pMSK1)
- La régression logistique a montré que comparées aux cellules RAS sauvages, les cellules KRAS mutées avaient une sur-régulation de pMEK significativement plus élevée après une exposition d'une heure à gefitinib, pictilisib et évérolimus ($p < 0,05$)
- La sur-régulation de pMEK a été observée à la fois sur les cellules KRAS mutées et RAS sauvages exposées au vemurafenib
- L'inhibition de PI3K par le pictilisib dans les cellules KRAS mutées était associée avec des différences significatives dans les phosphoprotéines, aboutissant à la sur-régulation de phosphoprotéines sélectionnées dans les voies MAPK et PI3K
 - La GI_{50} de l'inhibiteur de P13K était corrélée avec les variations des phosphoprotéines

10: Les cellules de cancer colorectal KRAS muté et RAS/BRAF sauvage montrent des différences dans la transduction du signal qui peuvent avoir un impact sur les stratégies thérapeutiques futures – Georgiou A, et al

Résultats

- L'inhibition de EGFR par le gefitinib était également associé à des différences significatives, à savoir la sur-régulation de phosphoprotéines sélectionnées des voies MAPK et PI3K
 - La sensibilité du gefitinib était corrélée aux modifications des phosphoprotéines
- Les modifications phosphoprotéomiques avec inhibition de EGFR observées dans les échantillons de patients ont montré une plus grande variabilité que celles observées dans les lignées cellulaires
- La résistance a été observée chez les patients RAS sauvage avec exposition préalable au cetuximab. Les modifications des phosphoprotéines reflètent celles des lignées cellulaires KRAS mutées avec une sur-régulation supplémentaire de plusieurs pRTKs dans les cellules RAS sauvages

Conclusions

- **Après exposition aux thérapies ciblées, des différences significatives sont montrées dans le « recâblage » de la transduction du signal entre les cellules KRAS mutées et les cellules RAS sauvages**
- **Lors de la planification des futures combinaisons de thérapies ciblées, ces éléments devraient être pris en compte**
 - **Par exemple, chez les patients avec CCR KRAS muté, l'inhibition de MEK ou ERK devrait être évaluée**

453PD: Traitement de 1^e ligne par mFOLFOXIRI + panitumumab vs. FOLFOXIRI du CCRm RAS sauvage: l'étude randomisée de phase II VOLFI de l'AIO (KRK-0109) – Geissler M, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de mFOLFOXIRI + panitumumab vs. FOLFOXIRI en traitement de 1^e ligne de patients avec CCRm non résecable RAS sauvage

Méthodologie

- Les patients (n=96) ont été randomisés (2:1) entre mFOLFOXIRI* + panitumumab 6 mg/kg /2S et FOLFOXIRI[†] /2S jusqu'à progression, résectabilité ou un maximum de 12 cycles

Résultats

	mFOLFOXIRI + panitumumab (n=63)	FOLFOXIRI (n=33)	OR (IC95%); p
TRO, % (IC95%)	87,3 (76,5 - 94,4)	60,6 (42,1 - 77,1)	4,5 (1,6 - 12,4); 0,004

- La SSPm des patients RAS/BRAF sauvages traités par mFOLFOXIRI + panitumumab vs. FOLFOXIRI était de 12,0 (IC95% 9,6 - 13,3) vs. 10,8 (IC95% 9,2 - 12,2) mois, respectivement (HR 0,760 [IC95% 0,41 - 1,40]; p=0,38)

Conclusion

- **Chez ces patients avec CCRm RAS sauvage, mFOLFOXIRI + panitumumab a significativement amélioré le TRO, mais n'a pas allongé la SSP**

*Irinotécan 150 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m², LV 200 mg/m², 5FU 3000 mg/m² CIV; †irinotécan 165 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m², LV 200 mg/m², 5FU 3200 mg/m² CIV

Geissler M, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 453PD

LBA22: Hypersélection négative des patients avec CCRm RAS sauvage randomisés entre FOLFOX plus panitumumab (Pan) suivi de maintenance par 5FU/LV plus Pan ou Pan seul en 1^e ligne: analyse translationnelle de l'étude VALENTINO

– Morano F, et al

Objectif

- Evaluer la non infériorité en 1^e ligne de FOLFOX-4 + panitumumab suivi de maintenance par soit 5FU/LV soit panitumumab en monothérapie chez des patients avec CCRm sauvage et évaluer le panel PRESSING* comme biomarqueur unique

Méthodologie

- Les patients (n=224) avec CCRm non résécable, non prétraité RAS sauvage ont été randomisés (1:1) entre FOLFOX-4 + panitumumab 6 mg/kg jusqu'à 8 cycles puis soit panitumumab + 5FU/LV (bras A) soit panitumumab seul (bras B) en maintenance

Résultats

Population évaluable pour le panel PRESSING (n=189)	PRESSING-positif (n=46) vs. négatif (n=143)	PRESSING-positif: Pan (n=22) vs. Pan + 5FU/LV (n=24)	PRESSING-négatif Pan (n=67) vs. Pan + 5FU/LV (n=76)
SSPm, mois	7,7 vs. 12,1	7,5 vs. 11,1	11,1 vs. 13,4
HR (IC95%)	2,07 (1,43 - 2,99)	2,32 (1,12 - 4,81)	1,61 (1,07 - 2,44)

Conclusion

- **Chez ces patients avec CCRm RAS sauvage, la maintenance par panitumumab + 5FU/LV a apporté un plus grand bénéfice de SSP que le panitumumab seul**

*Incluant amplification/mutation activatrice de HER2; amplification de MET, réarrangements de NRTK/ROS1/ALK/RET; mutations de PIK3CA exon 20, mutations inactivatrices de PTEN; mutations de AKT1

454PD: Influence du traitement avec bevacizumab préalable: une analyse combinée des données individuelles des patients des études ASPECCT et WJOG6510G qui ont comparé le panitumumab au cetuximab chez les patients avec CCRm métastatique KRAS exon 2 sauvage – Taniguchi H, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du panitumumab ou cetuximab chez des patients avec CCRm KRAS exon 2 sauvage (analyse combinée de ASPECCT et WJOG6510G)

Méthodologie

- Les patients (ASPECCT: n=1010; WJOG6510G: n=121) prétraités par bevacizumab ont reçu soit panitumumab (ASPECCT: n=499; WJOG6510G: n=61) soit cetuximab (ASPECCT: n=500; WJOG6510G: n=59)

Résultats

	Panitumumab (n=185)	Cetuximab (n=189)	HR (IC95%); p
SGm, mois (IC95%)	12,8 (10,8 - 14,4)	10,1 (8,9 - 11,7)	0,72 (0,58 - 0,90); 0,0031
SSPm, mois (IC95%)	4,7 (4,1 - 5,0)	4,1 (3,1 - 4,7)	0,79 (0,64 - 0,97); 0,0207

- Les EILTs les plus fréquents de grade ≥ 3 étaient la toxicité cutanée* chez 25/184 (13,6%) patients ayant reçu le panitumumab vs. 18/188 (9,56%) patients ayant reçu le cetuximab (p=0,258)

Conclusion

- **Chez ces patients avec CCRm KRAS exon 2 sauvage, le panitumumab a démontré une amélioration significative de SG et de SSP comparé au cetuximab**

*Rash, acné, toxicité cutanée, dermatite, dermatite acnéiforme, et/ou érythème

Discutant – Stintzing S

Objectif (Abstract LBA23 – Hays J, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'eltanexor et déterminer la dose recommandée en phase II (DRP2) et le schéma thérapeutique chez des patients avec cancer avancé

Méthodologie

- Les patients avec CCRm (n=30; ≥50% KRAS muté) ont reçu l'eltanexor oral 20 mg/j (n=7) ou 30 mg/j (n=23) x5 (toxicité limitant la dose) dans cette cohorte d'extension de dose

Résultats

- La SSPm pour l'ensemble des patients était de 3,1 mois (IC95% 2,0 - 4,0)
- Il n'y avait pas de différence de sensibilité entre les KRAS sauvages et mutés

Dose	n	RP	MS, n (%)	Progression, n (%)	NE	TBC (RP + MS à ≥8 semaines)
20 mg/j	7	0	6 (86)	0	1 (14)	2 (29)
30 mg/j	23	0	14 (61)	1 (4)	8 (35)	9 (39)
Total	30	0	20 (67)	1 (3)	9 (30)	11 (37)

- Les EILTs de grade 3 les plus fréquents étaient l'hyponatrémie, l'anémie et la fatigue
- La thrombocytopénie était le seul EILT de grade 4 observé

Discutant – Stintzing S

Messages clés

- Selon ces données, la DRP2 est de 30 mg/j
- L'activité antitumorale préliminaire est dans la fourchette anticipée pour ces patients avec CCRm lourdement prétraités
- Il n'y a pas eu de signal en faveur de meilleurs résultats pour les cas RAS mutés

Tumeurs colorectales

Discutant – Marsoni S

Objectif (CALGB/SWOG 80405: Abstract 458PD – Das RK, et al)

- Créer un modèle causal multivarié de SG dans le CCRm et examiner le réseau des drivers de SG en utilisant une approche d'apprentissage bayésienne

Méthodologie

- Analyse rétrospective de l'étude de phase III CALGB/SWOG 80405, évaluant FOLFOX ou FOLFIRI avec soit cetuximab soit bevacizumab
- Un ensemble de 128 modèles de réseau a été construit pour estimer l'incertitude du modèle et identifier les drivers clés de SG

Résultats

- Les voies moléculaires (angiogénèse/signature génomique du remodelage ECM et mutation BRAF [V600E]) étaient responsables des effets de causalité de la latéralité de la tumeur sur la SG
- Chez les patients qui n'avaient pas de signature angiogénèse, il n'y avait pas de différences dans la réponse au cetuximab vs. bevacizumab (log-rank $p=0,3$)
- La signature angiogénèse était un marqueur pronostique négatif de SG, avec une angiogénèse plus fréquente dans les tumeurs droites (OR 3,5, $p=1,3 \times 10^{-7}$)

Tumeurs colorectales

Discutant – Marsoni S

Messages clés

- L'étude de Das et al., met en perspective thérapeutique ce qui avait été préalablement trouvé pour les signatures transcriptionnelles des composants du stroma par une approche de modélisation
 - La latéralité tumorale pourrait être une conséquence des différents éléments du stroma dans le CCRm droit et gauche
 - Les signatures transcriptionnelles ont semblé être sensibles à la région d'échantillonnage
 - Un autre consensus est-il nécessaire, du fait que la classification transcriptionnelle du CCRm est encore en train de changer?

Discutant – Adams RA

Objectif (Abstract 459PD – Li N, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'oxaliplatine combiné à capécitabine + radiothérapie concomitante postopératoire chez des patients avec cancer du rectum stade II/III

Méthodologie

- Les patients (n=589) avec cancer du rectum stade II/III confirmé ont été randomisés (1:1) entre radiothérapie avec capécitabine concomitante avec ou sans oxaliplatine

Résultats

	Capécitabine + oxaliplatine + RT (n=295)	Capécitabine + RT (n=294)
Taux de SSM à 3 ans, %	73,7	76,1
Taux de SSM à 5 ans, %	69,7	71,2

- Des EIs de grade 3–4 sont survenus chez 47,1% des patients recevant capécitabine + oxaliplatine + RT et 39,5% de ceux recevant capécitabine + RT

Li N, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD
Wu L, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD
Pernot S, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD
Auclin E, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

Discutant – Adams RA

Objectif (Abstract 460PD – Wu L, et al)

- **Evaluer un modèle de régression du risque de survie et une méthode d'appariement sur score de propension pour le décès spécifique par cancer du colon (DSCC) et le non DSCC chez des patients avec cancer du colon de stade II traités par CT**

Méthodologie

- Dans cette analyse rétrospective, les données des patients (n=53,617) ont été obtenues à partir de la base de données SEER entre 1988 et 2010
- Au total, 25,9% ont reçu de la CT adjuvante et 74,1% pas de CT

Résultats

- Chez les patients qui ont reçu de la CT il y a eu plus de DSCC (HR 1,19 [IC95% 1,14 - 1,24]) mais pas moins de non-DSCC (HR 0,57 [IC95% 0,54 - 0,60])

Li N, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD
Wu L, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD
Pernot S, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD
Auclin E, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

Discutant – Adams RA

Objectif (FFCD 1201: Abstract 461PD – Pernot S, et al)

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de FOLFOX avec DEBIRI en intra-artériel en traitement de 1^e ligne chez des patients avec CCRm non résécable et métastases hépatiques

Méthodologie

- Les patients (n=57) avec CCR non résécable et métastases hépatiques ont été traités en 1^e ligne par mFOLFOX6 et DEBIRI intra-artériel (100 mg en alternance lobe droit et gauche/2S)
- Les patients avaient un ECOG PS ≤2 et un envahissement hépatique <60%

Résultats

	Tous patients (n=57)	Patients réséqués R0 (n=19)
SSPm, mois (IC95%)	10,8 (8,2 - 12,3)	13 (8,8 - 16,6)
Taux de SSP à 9 mois, %	53,6 (41,8 - 65,1)	73,7 (47,9 - 88,1)
SGm, mois (IC95%)	33,1 (25,7 - 46,1)	NA

- Il y a eu un décès toxique (péritonite)
- Les EIs de grade 4 étaient la neutropénie (10,5%), la neutropénie fébrile (3,5%), les infections (1,8%), les pancréatites (1,85), les obstructions de l'intestin grêle (1,8%) et la thrombocytopénie (1,8%)

Li N, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD
Wu L, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD
Pernot S, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD
Auclin E, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

Discutant – Adams RA

Objectif (MOSAIC: Abstract 462PD – Auclin E, et al)

- Valider la valeur pronostique de l'ACE postopératoire pour la SSM et la SG chez les patients avec cancer du colon stade II traités par CT adjuvante et évaluer l'association entre ACE et SSM

Méthodologie

- Analyse post-hoc de l'étude MOSAIC dans laquelle les patients (n=2246) ont été traités par fluorouracile + LV avec ou sans oxaliplatine
- L'ACE était disponible chez 867 (96,4%) patients
- Le suivi médian était de 8,8 ans

Résultats

Taux de SSM à 3 ans	n	Fluorouracile + LV	n	FOLFOX
ACE ≤2,35, % (IC95%)	333	88,2 (84,8 - 91,7)	331	88,7 (85,4 - 92,2)
ACE >2,35, % (IC95%)	97	76 (67,9 - 85,1)	106	81,1 (74 - 88,9)

- Le bénéfice de l'oxaliplatine a été identifié uniquement chez les patients avec cancer du colon stade II à haut risque (Interaction SSM p=0,09)

Li N, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD
Wu L, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD
Pernot S, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD
Auclin E, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

Messages clés

- Dans l'étude de Li et al., la RT postopératoire chez les patients réséqués R0 semble n'apporter aucun bénéfice
- Dans l'étude de Wu et al., les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de bénéfice de survie pour les patients avec cancer du colon de stade II traités par CT, mais des données préalables ne sont pas en faveur de cette conclusion
- Dans l'étude de Pernot et al., les résultats de l'utilisation en 1^e ligne de FOLFOX et DEBIRI intra-artériel chez des patients avec CCR non résécable et métastases hépatiques n'étaient pas persuasifs mais la barre a pu être mise trop haut
- Dans l'étude de Auclin et al., les auteurs ont conclu que seuls les patients avec cancer du colon stade II à haut risque et ACE postopératoire >2,35 ng/mL pourraient bénéficier de la combinaison d'oxaliplatine avec fluorouracile + LV et ceci devrait être pris en compte lors du traitement de cette population de patients

Li N, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD

Wu L, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD

Pernot S, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD

Auclin E, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

1558O: Comparaison au niveau mondial de la survie des cancers colorectaux, selon la topographie et le stade au diagnostic (CONCORD-2)

– Benitez Majano S, et al

Objectif

- Evaluer les tendances à long terme pour les taux internationaux de survie des cancers du colon selon le stade et la localisation

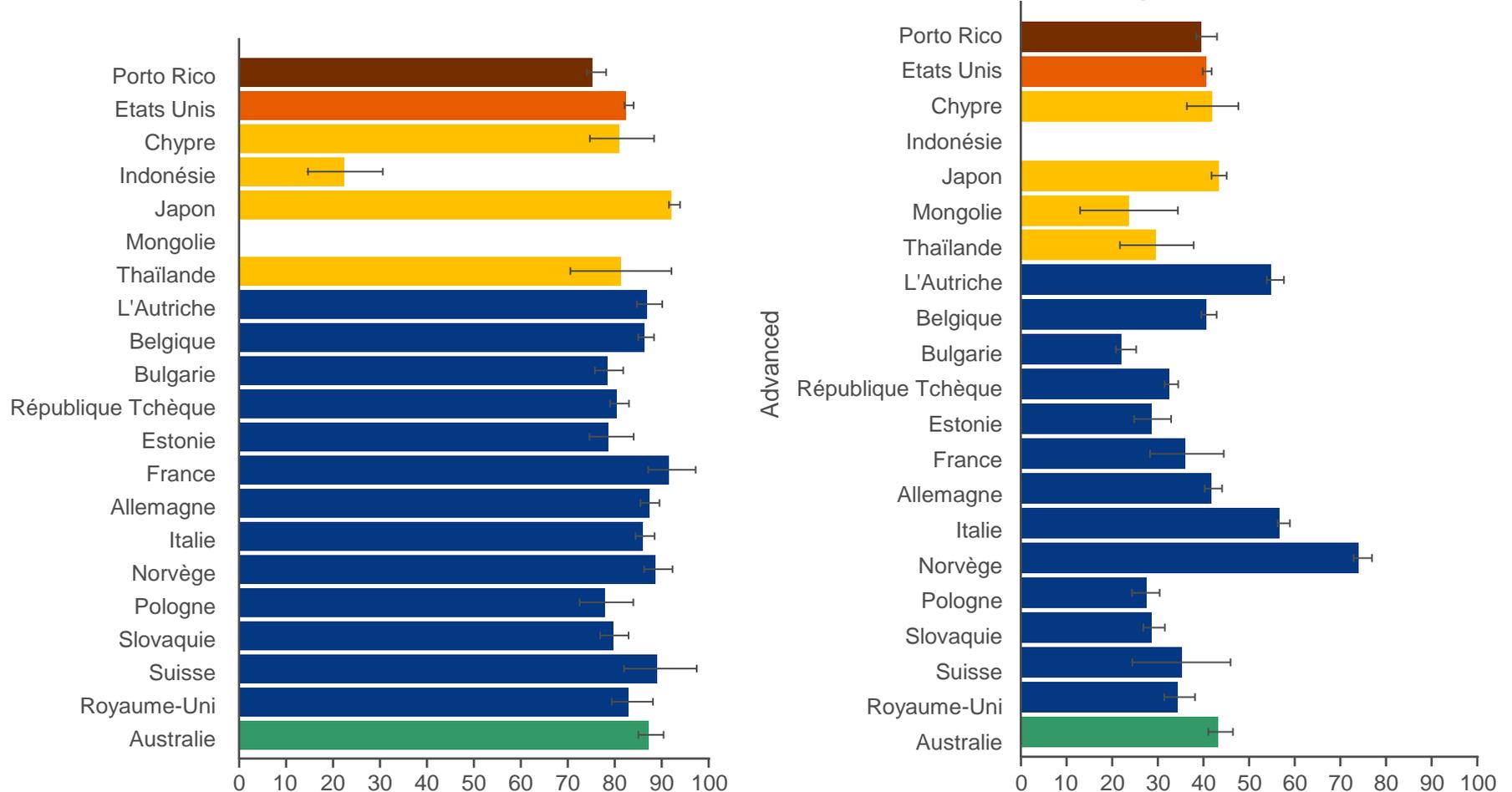
Méthodes

- Les données ont été collectées à partir d'un programme global de surveillance consistant en 279 registres de cancers de 67 pays et de plus de 25 millions de patients
- Les tendances à long terme pour 10 cancers fréquents chez les patients âgés de 5–99 ans qui ont été diagnostiqués entre 1995 et 2009 ont été documentées
 - 5 026 928 patients avec CCR ont été inclus
- Des analyses stratifiées ont été réalisées après exclusion des registres ayant des problèmes de qualité des données
 - Au total, 4 877 818 patients avec CCR de 228 registres de 55 pays ont été inclus

1558O: Comparaison au niveau mondial de la survie des cancers colorectaux, selon la topographie et le stade au diagnostic (CONCORD-2) – Benitez Majano S, et al

Résultats

Cancer du colon 2004–2009: survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge, selon le stade



1558O: Comparaison au niveau mondial de la survie des cancers colorectaux, selon la topographie et le stade au diagnostic (CONCORD-2)

– Benitez Majano S, et al

Conclusions

- **Un large variabilité de la survie à 5 ans a été constatée pour les patients avec CCR selon le stade et la localisation, particulièrement chez ceux avec une maladie avancée**
- **La survie était similaire entre les cancers du colon droit et gauche, mais était plus faible pour les tumeurs qui avaient un autre code topographique**

1559O: Augmentation de l'incidence du cancer colorectal diagnostiqué entre 2001 et 2014 chez les jeunes adultes en Angleterre

– Exarchakou A, et al

Objectif

- Décrire les tendances dans l'incidence du CCR en Angleterre entre 1971 et 2014 chez les jeunes adultes âgés de 20 à 39 ans

Méthodes

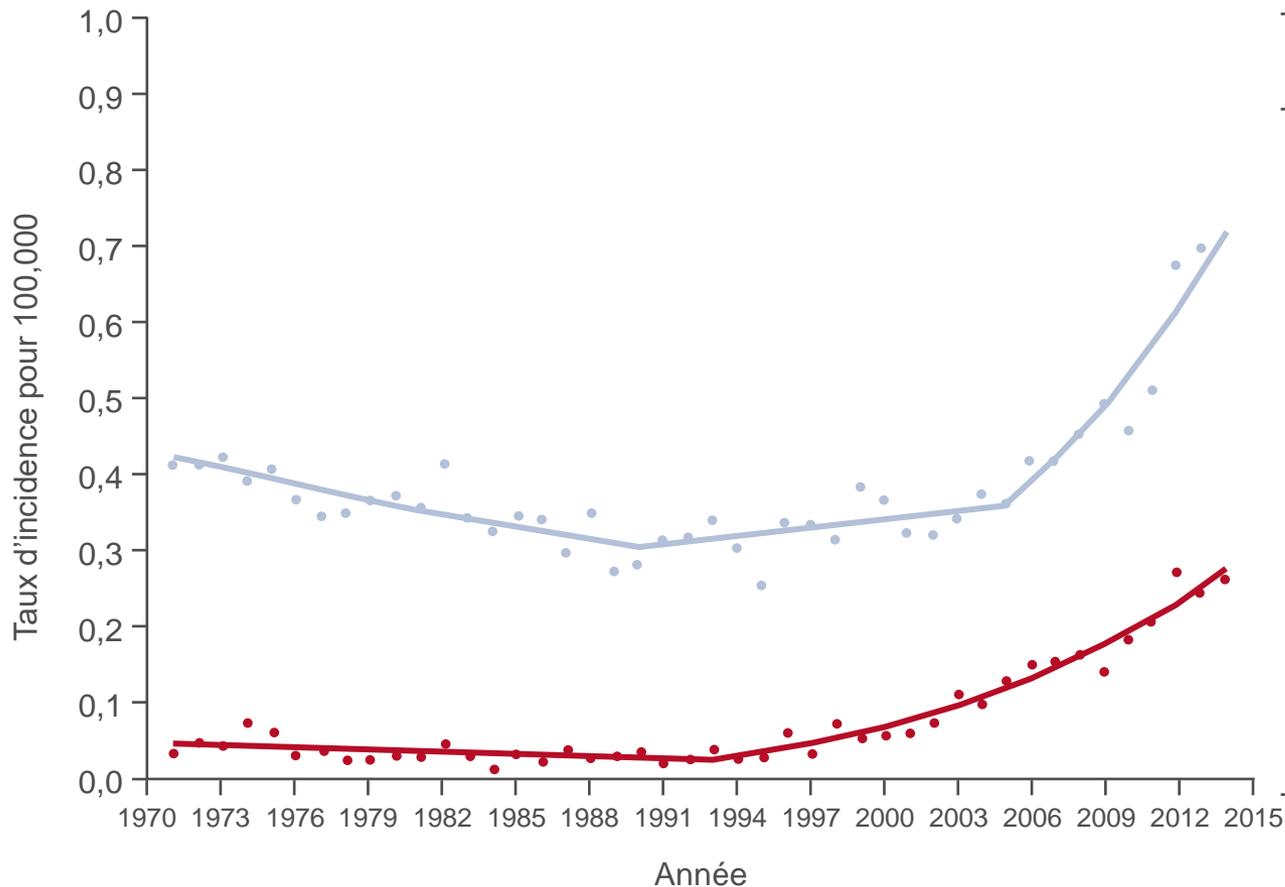
- Les données ont été collectées à partir du registre national du cancer pour 1 073 624 patients et stratifiées selon des tranches d'âge de 10 ans (20–29 et 30–39 ans) et le site du cancer (colon gauche, colon droit et rectum)
- L'indice de privation multiple (IMD 2015) a été utilisé pour déterminer la pauvreté en 5 catégories (1 = les moins dépourvus ou les plus aisés; 5 = les plus dépourvus)
 - Note: les effectifs de population par IMD n'étaient disponibles qu'à partir de 2001

1559O: Augmentation de l'incidence du cancer colorectal diagnostiqué entre 2001 et 2014 chez les jeunes adultes en Angleterre

– Exarchakou A, et al

Résultats

Incidence chez les adultes par groupe d'âge



	20-29 ans	30-39 ans
Taux d'incidence brute (pour 100,000)		
1971	0,7	4,4
1990		3,1
1993	0,8	
2005		3,9
2014	2,8	7,6
Variation annuelle, %		
1971-1990		-1,7
1971-1993	-1,4	
1990-2005		1,1
1993-2014	8,1	
2005-2014		8,1

1559O: Augmentation de l'incidence du cancer colorectal diagnostiqué entre 2001 et 2014 chez les jeunes adultes en Angleterre

– Exarchakou A, et al

Résultats

Incidence chez les adultes selon la localisation du CCR	Variation annuelle, %	Incidence de la pauvreté entre 2001 et 2014	Variation annuelle, %
Colon droit		Moins dépourvus	7,8
1971–1990	–2,5	Niveau 2	6,1
1990–2009	5	Niveau 3	6,8
2009–2014	18	Niveau 4	8,5
Rectum		Plus dépourvus	4,9
1971–1990	–1,7		
1990–2014	4,4		
Colon gauche			
1971–1998	–1,7		
1998–2014	5,7		

Conclusions

- Chez les adultes âgés de 20 à 39 ans en Angleterre, l'incidence du CCR a décliné entre 1971 et le début des années 1990s, mais a augmenté rapidement après la fin des années 1990s dans toutes les catégories d'IMD
- Les augmentations les plus importantes ont été observées chez les adultes âgés de 20 à 29 ans et chez ceux avec cancer du colon droit

LBA21: InterAACT: étude multicentrique en ouvert randomisée de phase II dans le cancer anal avancé évaluant cisplatine plus 5-fluorouracile vs. carboplatine plus paclitaxel hebdomadaire chez des patients avec maladie en rechute locale inopérable ou métastatique naïfs de traitement – un essai de l'International Rare Cancers Initiative (IRCI) – Rao S, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de carboplatine + paclitaxel comparé à cisplatine + 5FU en traitement de maintenance de 1^e ligne chez des patients avec cancer anal avancé

Critères d'inclusion

- Carcinome épidermoïde de l'anus confirmé histologiquement ou cytologiquement en rechute locale inopérable ou métastatique
 - Pas de traitement systémique préalable au stade avancé
 - ECOG PS 0–2
- (n=91)

R
1:1

Carboplatine AUC5 J1 +
paclitaxel 80 mg/m² J1, 8, 15
/3S

Prog

Stratification

- ECOG PS 0/1 vs. 2
- VIH + vs. –
- Maladie localement avancée vs. métastatique
- Région UK vs. Australie vs. USA vs. Europe

Cisplatine 60 mg/m² J1 +
5FU 1000 mg/m² J1–4
/4S

Prog

CRITÈRE PRINCIPAL

- TRO

CRITÈRES SECONDAIRES

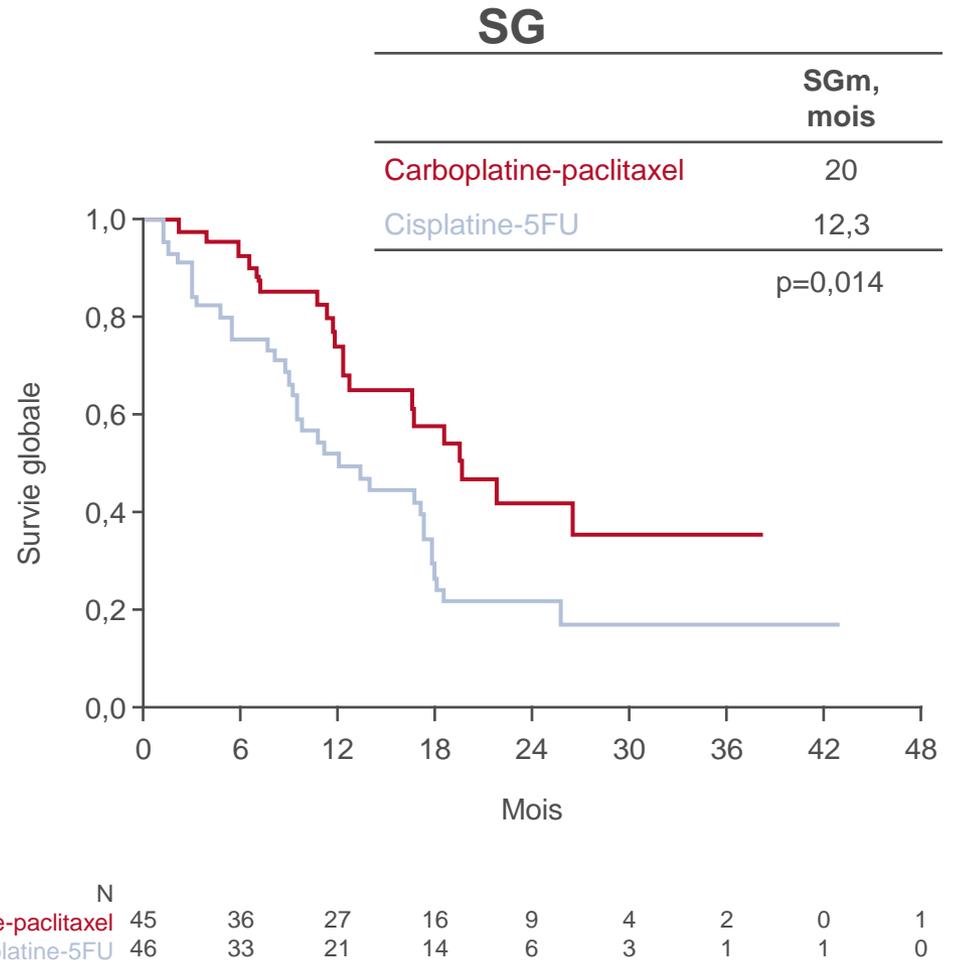
- SSP, SG, TCM, tolérance, QoL, analyse de biomarqueurs

LBA21: InterAACT: étude multicentrique en ouvert randomisée de phase II dans le cancer anal avancé évaluant cisplatine plus 5-fluorouracile vs. carboplatine plus paclitaxel hebdomadaire chez des patients avec maladie en rechute locale inopérable ou métastatique naïfs de traitement – un essai de l'International Rare Cancers Initiative (IRCI) – Rao S, et al

Résultats

- Le suivi médian a été de 25,3 mois

Réponse RECIST, n (%)	Carboplatine + paclitaxel (n=39)	Cisplatine + 5FU (n=35)
RC	5 (12,8)	5 (14,3)
RP	18 (46,2)	15 (42,9)
MS	10 (25,6)	7 (20,0)
Progression	6 (15,4)	8 (22,9)
RC/RP [IC95%] p=0,873	23 (59) [42,1 - 74,4]	20 (57) [39,4 - 73,7]



LBA21: InterAACT: étude multicentrique en ouvert randomisée de phase II dans le cancer anal avancé évaluant cisplatine plus 5-fluorouracile vs. carboplatine plus paclitaxel hebdomadaire chez des patients avec maladie en rechute locale inopérable ou métastatique naïfs de traitement – un essai de l'International Rare Cancers Initiative (IRCI) – Rao S, et al

Résultats

Els grade ≥3, n (%)	Carboplatine + paclitaxel (n=42)	Cisplatine + 5FU (n=42)
Anémie	4 (10)	2 (5)
Diarrhée	1 (2)	2 (5)
Fatigue	4 (10)	8 (19)
Neutropénie fébrile	2 (5)	4 (10)
Mucite	0 (0)	11 (26)
Nausées	1 (2)	7 (17)
Neuropathie	1 (2)	0 (0)
Evènement thromboembolique	1 (2)	5 (12)
EIGs	15 (36)	26 (62)

Conclusions

- **Chez ces patients avec cancer de l'anus avancé naïfs de traitement, carboplatine + paclitaxel a démontré un TRO similaire à celui de cisplatine + 5FU mais avec un meilleur profil de tolérance avec moins de toxicité**
- **Carboplatine + paclitaxel pourrait être un nouveau standard de traitement pour la prise en charge des patients avec cancer de l'anus avancé naïfs de traitement**

CANCERS GASTROINTESTINAUX

417PD: Optimisation des combinaisons thérapeutiques dans les cancers gastrointestinaux en utilisant le profilage moléculaire multi-omique (PMMO)

– Monge C, et al,

Objectif

- Evaluer l'utilisation de combinaisons thérapeutiques dans les cancers GI basées sur les données de PMMO obtenues à partir d'un consortium national de recherche

Méthodologie

- Dans cette analyse rétrospective, les données de patients avec cancers GI qui ont eu un PMMO (n=5377) et d'autres cohortes incluant du CCR (n=2961) ont été colligées pour évaluer des traitement en monothérapie ou en association

Résultats

- Pour la monothérapie, la proportion de patients avec biomarqueur potentiellement actionnable était la plus élevée pour les inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR parmi tous les cancers GI (24%) et la cohorte CCR (31%)

Conclusion

- **Ces résultats suggèrent que le profilage moléculaire devrait être utilisé dans les stratégies de développement de médicaments pour évaluer le recrutement, l'utilité clinique et la méthodologie des étude spécifiques d'une cible ou d'une pathologie**

Recherche translationnelle dans les tumeurs gastrointestinales: CHC, cancer du colon et CCRm Discutant – Dienstmann R

Objectif (REFLECT: Abstract 59PD – Finn RS, et al)

- Evaluer les biomarqueurs sériques chez des patients avec CHC non résécable après traitement de 1^e ligne par lenvatinib vs. sorafenib

Méthodologie

- Dans l'étude REFLECT, les patients (n=954) ont été randomisés (1:1) entre lenvatinib (n=478) et sorafenib (n=128) et les biomarqueurs ont été mesurés chez 267 et 128 patients, respectivement

Résultats

- Le lenvatinib était non inférieur au sorafenib en termes de SGm (13,6 vs. 12,3 mois, respectivement; HR 0,92 [IC95% 0,79 - 1,06])
- Dans les 2 bras de traitement les taux de VEGF ont augmenté mais cette augmentation était plus importante chez les patients qui avaient reçu le lenvatinib
- Chez les patients traités par lenvatinib, la réponse objective était associée à des augmentations plus importantes des biomarqueurs sériques pour FGF19 (55% vs. 18% au cycle 4 J1 vs. inclusion, respectivement; p=0,014) et FGF23 (48% vs. 16%, p=0,002)

Recherche translationnelle dans les tumeurs gastrointestinales: CHC, cancer du colon et CCRm Discutant – Dienstmann R

Objectif (PETACC-8: Abstract 60PD – Laurent-Puig P, et al)

- Evaluer l'impact pronostique de la classification CMS reflétant l'hétérogénéité intratumorale en utilisant un algorithme de déconvolution chez des patients avec cancer du colon de stade III

Méthodologie

- Une « forêt d'arbre décisionnel » (random Forest classifier) de la classification CMS du cancer colique a été appliquée à des échantillons fixés par le formol et inclus en paraffine (n=1779) de l'étude PETACC08

Résultats

- La « Random Forest classification » des données de PETACC08 a confirmé les corrélations entre CMS et caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires (CMS1: dMMR, colon droit, grade 3/4, infiltration de cellules immunitaires; CMS2: désert immunitaire; CMS3: mutation RAS; et CMS4: signatures EMT/TGF- β , infiltration immune/stromale, plus mauvais pronostic)
- L'attribution de la catégorie CMS était incertaine* pour 63% des échantillons
- L'hétérogénéité[†] intratumorale a été montrée dans 57% des échantillons

*Probabilité du Random Forest classifier <70%;
† ≥ 1 CMS avec pondération WISP d'environ 20%

Finn RS, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 59PD
Laurent-Puig P, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 60PD
Berger MD, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 61PD

Recherche translationnelle dans les tumeurs gastrointestinales: CHC, cancer du colon et CCRm Discutant – Dienstmann R

Objectif (FIRE-3: Abstract 61PD – Berger MD, et al)

- Evaluer le polymorphisme HER3 rs2271189 comme biomarqueur prédictif chez les patients avec CCRm traités en 1^e ligne par FOLFIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI + cetuximab (FIRE-3)

Méthodologie

- L'impact de 4 polymorphismes nucléotidiques (SNPs) au sein de HER3, NRG1, NEDD4 et BTC, sur le pronostic a été évalué chez 585 patients

	Tous patients (FOLFIRI + bevacizumab)			Tous patients (FOLFIRI + cetuximab)		
	Allèle G/G ou A/G (n=248)	Allèle A/A (n=33)	p	Allèle G/G ou A/G (n=240)	Allèle A/A (n=52)	p
SSPm, mois (IC95%)	10,3 (9,7 - 11,8)	7,0 (4,2 - 9,7)		10,0 (8,8 - 10,9)	7,9 (6,5 - 10,3)	
HR (IC95%)*	1 (référence)	1,64 (1,09 - 2,46)	0,018	1 (référence)	1,40 (1,00 - 1,96)	0,051
SGm, mois (IC95%)	24,2 (21,9 - 26,5)	19,0 (12,9 - 29,0)		27,6 (23,5 - 31,0)	20,8 (14,9 - 33,6)	
HR (IC95%)*	1 (référence)	1,43 (0,93 - 2,19)	0,104	1 (référence)	0,96 (0,65 - 1,41)	0,819

*Analyse multivariée

Finn RS, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 59PD
Laurent-Puig P, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 60PD
Berger MD, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 61PD

Recherche translationnelle dans les tumeurs gastrointestinales: CHC, cancer du colon et CCRm Discutant – Dienstmann R

Messages clés

- Dans l'étude de Finn et al., les différences entre les variations de biomarqueurs sériques par rapport à l'inclusion entre les patients dans les bras lenvatinib vs. sorafenib ont montré que chaque médicament variait dans ses cibles
- Dans l'étude de Laurent-Puig et al., l'hétérogénéité intratumorale des sous-types CMS a fourni un nouvel éclairage sur le pronostic du cancer du colon de stade III
 - Il n'y a pas un sous-type CMS unique dans la plupart des tumeurs du colon
 - Selon les données générées par les modèles multivariés, l'hétérogénéité sous-clonale de CMS1 et CMS4 pourrait être un prédicteur indépendant de récurrence
 - Dans le cancer du colon de stade III, l'hétérogénéité du microenvironnement tumoral est un marqueur pronostique
- Dans l'étude de Berger et al., HER3 rs2271189 s'est avéré être un biomarqueur pronostique, mais en raison de l'absence de bras contrôle ces données ne devraient pas être utilisées pour évaluer la valeur prédictive

Finn RS, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 59PD

Laurent-Puig P, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 60PD

Berger MD, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 61PD