

Diaporama gastro-intestinal 2016

Abstracts sélectionnés sur le cancer colorectal

ESMO 2016 Congrès

7–11 octobre 2016

Copenhague, Danemark



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 2016 de la European Society of Medical Oncology 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

Phillippe Rougier

Thomas Seufferlein

(Board de l'ESDO)



european society of digestive oncology

Diaporama oncologie médicale ESDO

Contributeurs 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



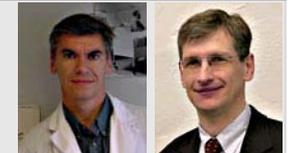
CANCER DU PANCRÉAS ET TUMEURS HÉPATOBILIAIRES

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



Abréviations

/XS	toutes les X semaines	mrTRG	grade de régression tumorale
5FU	5-fluorouracile	MS	maladie stable
ACE	antigène carcino-embryonnaire	MSI-H	instabilité microsatellitaire élevée
ADNtc	ADN tumoral circulant	MSS	microsatellite stable
ALT	alanine aminotransferase	mut	muté
AST	aspartate aminotransferase	NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
Bev	bevacizumab	NEXIRI	irinotécan, sorafenib
Cape	capécitabine	NGS	séquençage de nouvelle génération
Cetux	cetuximab	NS	non significatif
CCR(m)	cancer colorectal (métastatique)	OMS	organisation mondiale de la santé
CT	chimiothérapie	OR	odds ratio
CTC	cellules tumorales circulantes	Oxali	oxaliplatine
ddPCR	droplet digital polymerase chain reaction	(p)CR	réponse pathologique complète
DR	durée de réponse	PK	pharmacocinétique
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Prog	progression
EGFR	endothelial growth factor receptor	PS	performance status
EI	évènement indésirable	QoL	qualité de vie
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	(qRT)PCR	(quantitative real-time) polymerase chain reaction
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	RCT	radiochimiothérapie
ESMO	European Society for Medical Oncology	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
FISH	fluorescence par hybridation in situ	RP	réponse partielle
FIT	fecal immune test	RT	radiothérapie
FOLFIRI	leucovorine, fluorouracile, irinotécan	RTP	réduction tumorale précoce
FOLFOXIRI	leucovorine, fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine	SG(m)	survie globale (médiane)
FOLFOX	leucovorine, fluorouracile, oxaliplatine	SSM	survie sans maladie
FP	floropyrimidine	SSP(m)	survie sans progression (médiane)
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	SSR	survie sans récurrence
HR	hazard ratio	TCM	taux de contrôle de la maladie
IC	intervalle de confiance	TR	taux de réponse
IHC	immunohistochimie	TRO	taux de réponse objectif
(m)ITT	intention de traiter (modifiée)	VEGF(R)	vascular endothelial growth factor (receptor)
iv	intraveineux	wt	sauvage

Sommaire

- Cancer colorectal métastatique 6
 - 1^e ligne 7
 - 2^e ligne 23
 - Traitement de sauvetage 28
 - Dépistage, biomarqueurs, marqueurs pronostiques et surveillance 46
- Cancer du colon en adjuvant 90
- Cancer du rectum, périopératoire 106

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

CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Cancer Colorectal métastatique

TRAITEMENT DE 1^E LIGNE

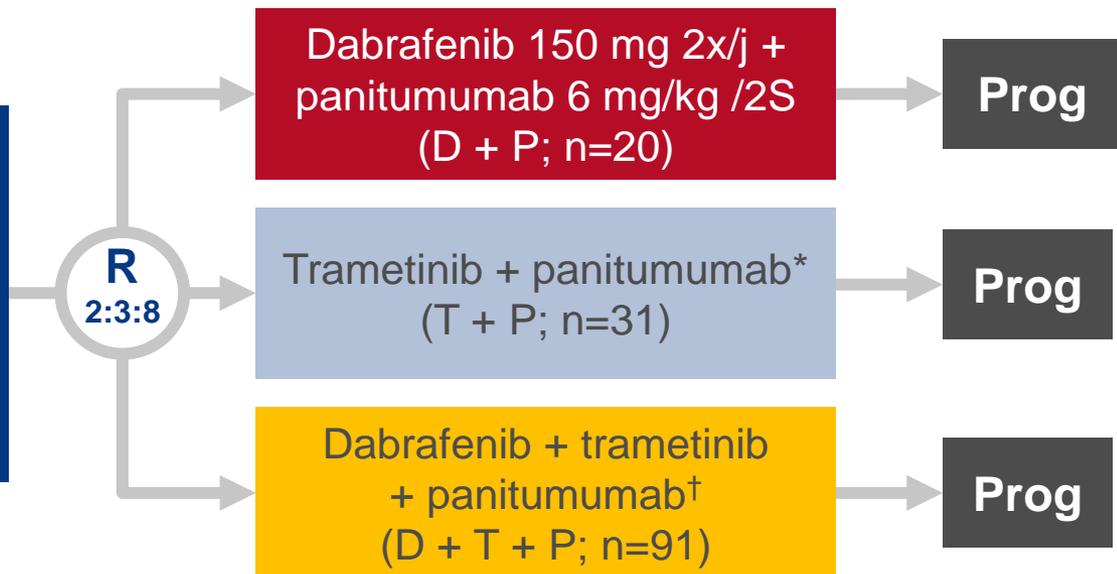
455O: Analyse de l'efficacité et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) sous traitement par l'inhibiteur de BRAF dabrafenib, l'inhibiteur de MEK trametinib et l'anticorps anti-EGFR panitumumab chez les patients avec cancer colorectal métastatique muté BRAF V600E (BRAFM) – Corcoran et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du panitumumab avec dabrafenib et/ou trametinib dans le CCRm muté BRAF avec analyses de biomarqueurs

Critères d'inclusion

- CCR muté BRAF
- ECOG PS 0 ou 1
- Pas de dysfonction d'organe (n=142)



CRITÈRE PRINCIPAL

- Tolérance

*T 2 mg/j + P 6 mg/kg /2S (n=11); T 1,5 mg/j + P 6 mg/kg /2S (n=10); T 2 mg/j + P 4,8 mg/kg /2S (n=10). †D 150 mg 2x/j + T 2 mg/j + P 6 mg/kg /2S (n=48); D 150 mg 2x/j + T 2 mg/j + P 4,8 mg/kg /2S (n=36); D 150 mg 2x/j + T 1,5 mg/j + P 6 mg/kg /2S (n=4); D 150 mg 2x/j + T 1,5 mg/d + P 4,8 mg/kg /2S (n=3).

CRITÈRES SECONDAIRES

- Efficacité: RC, RP, MS, SSP
- ADNtc

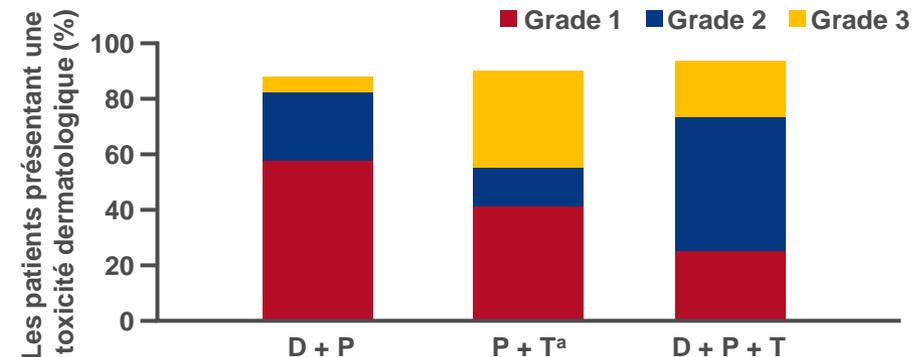
455O: Analyse de l'efficacité et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) sous traitement par l'inhibiteur de BRAF dabrafenib, l'inhibiteur de MEK trametinib et l'anticorps anti-EGFR panitumumab chez les patients avec cancer colorectal métastatique muté BRAF V600E (BRAFm) – Corcoran et al

Résultats

EI, n (%)	D + P (n=20)		T + P (n=51 ^a)		D + T + P (n=91)	
	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4
Diarrhée	9 (45)	0	37 (73)	1 (2)	59 (65)	6 (7)
Dermite acnéiforme	12 (60)	0	27 (53)	9 (18)	54 (59)	9 (10)
Nausées	10 (50)	0	18 (35)	1 (2)	51 (56)	2 (2)
Sécheresse cutanée	7 (35)	1 (5)	17 (33)	3 (6)	49 (54)	2 (2)
Fatigue	10 (50)	0	13 (25)	0	45 (49)	6 (7)
Fièvre	7 (35)	0	20 (39)	0	44 (48)	4 (4)
Vomissements	6 (30)	0	15 (29)	1 (2)	39 (43)	2 (2)
Diminution de l'appétit	5 (25)	0	13 (25)	0	36 (40)	2 (2)
Rash	3 (15)	0	16 (31)	0	28 (31)	10 (11)

Toxicité dermatologique	D+P (n=20)	T + P (n=13)	D + T + P (n=35)
Patients, n (%)	18 (90)	12/13 (92)	33 (94)

^aLes données de tolérance de T + P ont été obtenues à partir d'un total de 51 patients (cohorte BRAF muté [n=31] et cohorte avec résistance au traitement anti-EGFR [n=20]).



Corcoran RB et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 455O

455O: Analyse de l'efficacité et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) sous traitement par l'inhibiteur de BRAF dabrafenib, l'inhibiteur de MEK trametinib et l'anticorps anti-EGFR panitumumab chez les patients avec cancer colorectal métastatique muté BRAF V600E (BRAFM) – Corcoran et al

Résultats

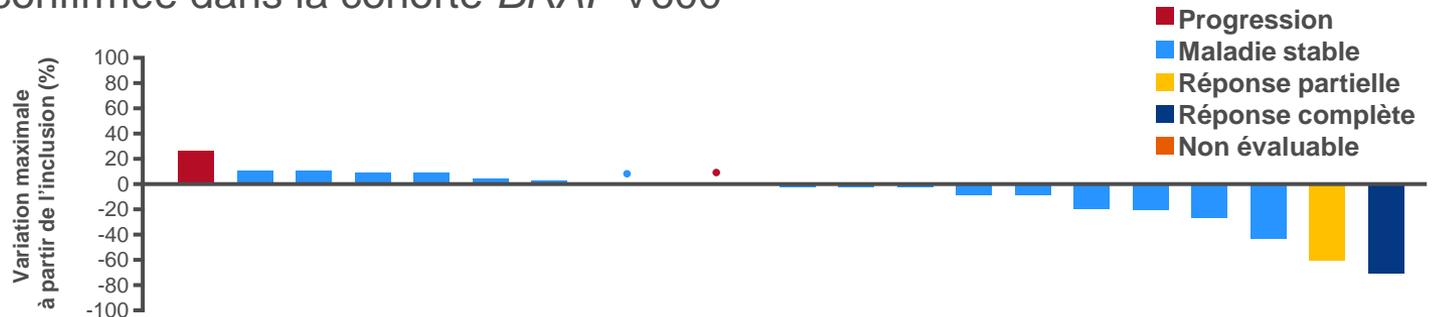
Meilleure réponse confirmée dans la cohorte *BRAF* V600

D + P (n=20), (%)

RC/RP confirmée: 2 (10)

Maladie stable: 16 (80)

Contrôle de la maladie: 18 (90)

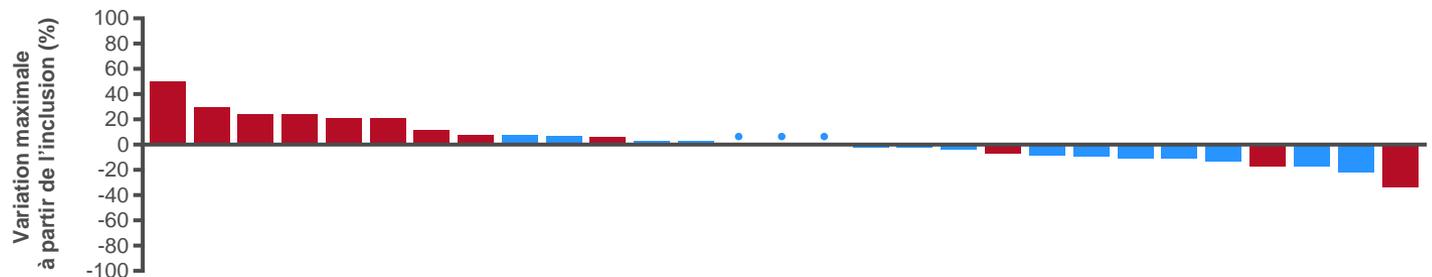


T + P (muté *BRAF*; n=31), n (%)

RC/RP confirmée: 0 (0)

Maladie stable: 17 (55)

Contrôle de la maladie: 17 (55)

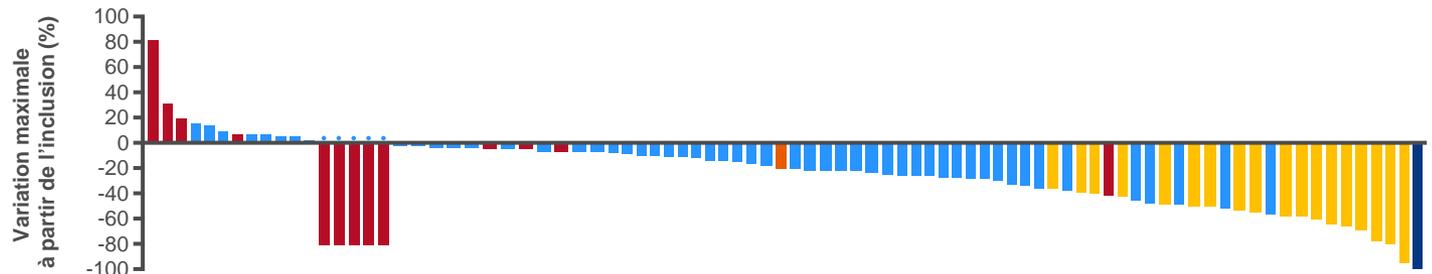


D + T + P (n=91), n (%)

RC/RP confirmée: 19 (21)

Maladie stable: 59 (65)

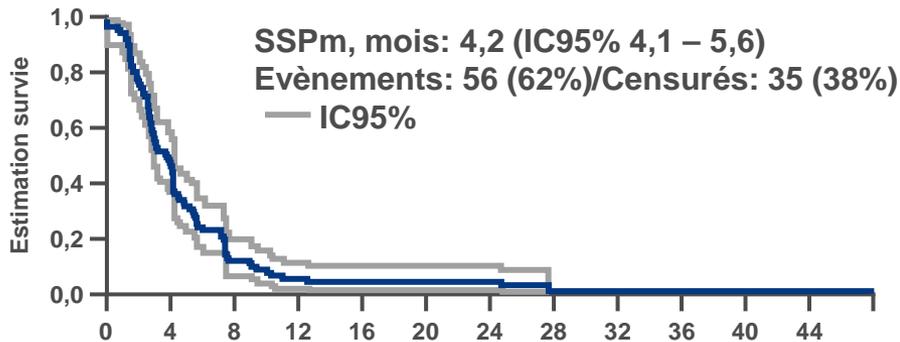
Contrôle de la maladie: 78 (86)



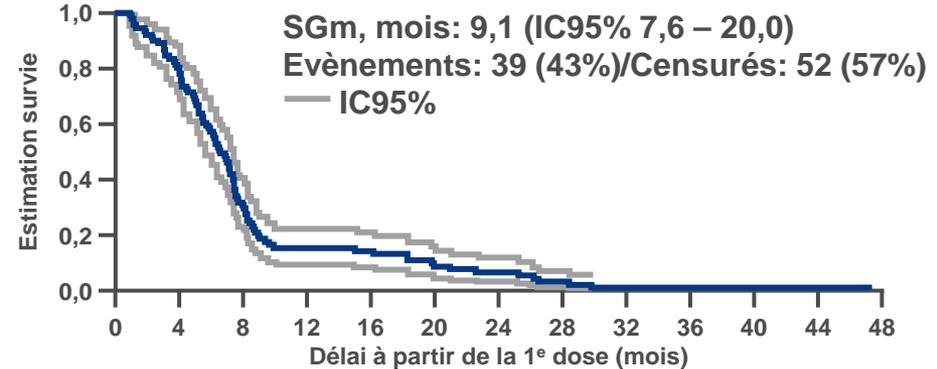
455O: Analyse de l'efficacité et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) sous traitement par l'inhibiteur de BRAF dabrafenib, l'inhibiteur de MEK trametinib et l'anticorps anti-EGFR panitumumab chez les patients avec cancer colorectal métastatique muté BRAF V600E (BRAFm) – Corcoran et al

Résultats

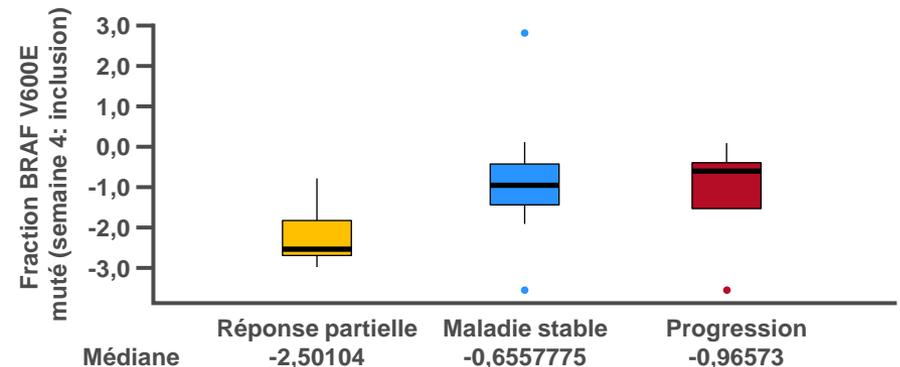
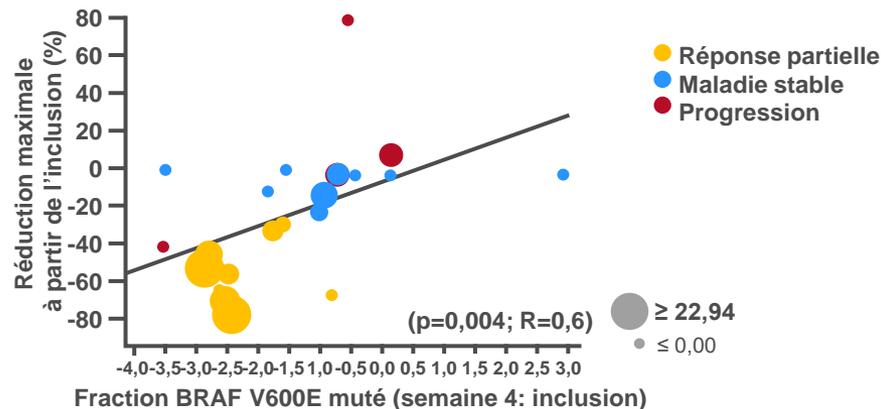
Estimation de Kaplan-Meier de la SSP pour le bras D + T + P



Estimation de Kaplan-Meier de la SG pour le bras D + T + P



Suivi de la réponse par ADNtc: fraction BRAF V600 muté



455O: Analyse de l'efficacité et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) sous traitement par l'inhibiteur de BRAF dabrafenib, l'inhibiteur de MEK trametinib et l'anticorps anti-EGFR panitumumab chez les patients avec cancer colorectal métastatique muté BRAF V600E (BRAFM) – Corcoran et al

Résultats

- L'analyse de l'ADNtc a montré l'émergence de mutations RAS à progression chez 9 sur 22 patients (41%)
 - Chez 3 de ces patients, des mutations RAS multiples étaient détectables dans l'ADNtc à progression

Conclusions

- L'association D + T + P s'est avérée plus active que les associations D + T, D + P ou T + P dans le CCRm muté BRAF
- Les associations D + P et D + T + P ont été tolérées à pleine dose, mais la dose prévue de T + P n'a pas été tolérée à cause de la toxicité cutanée
- Une inhibition plus efficace de la signalisation MAPK pourrait contribuer à une plus grande efficacité de D + P + T
- Le suivi de la mutation BRAF dans l'ADNtc est faisable et permet de prédire la réponse de façon efficace

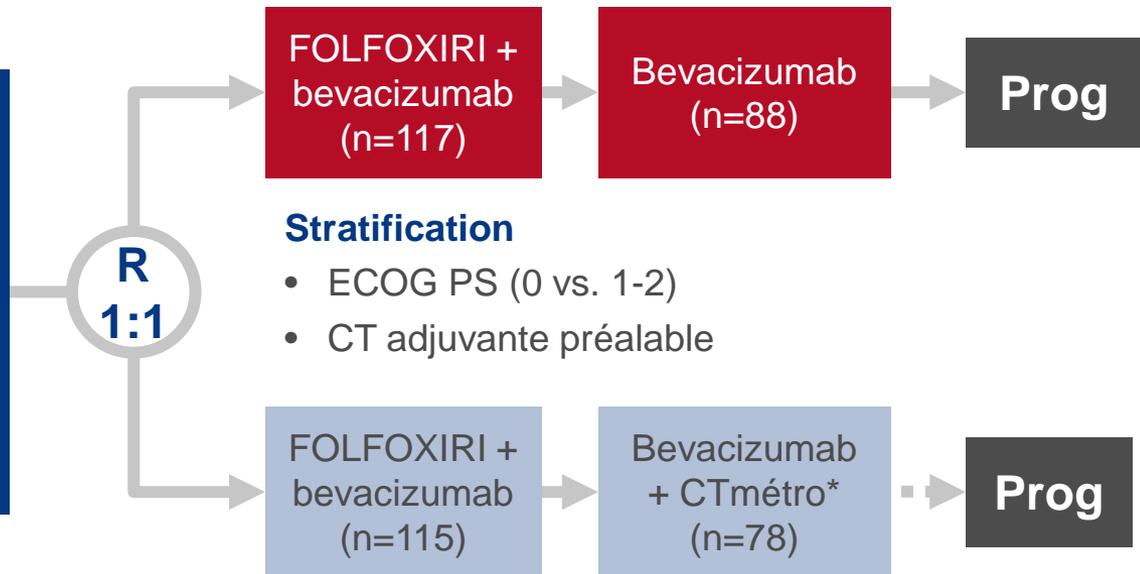
LBA21: FOLFOXIRI plus bevacizumab suivi de maintenance par bevacizumab seul ou associé à la chimiothérapie métronomique dans le CCR métastatique (CCRm): l'étude de phase II randomisée MOMA – Falcone et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité de la chimiothérapie métronomique associée au bevacizumab en traitement de maintenance après 4 mois d'induction par FOLFOXIRI + bevacizumab

Critères d'inclusion

- CCRm non traité au stade métastatique
 - Adénocarcinome confirmé histologiquement
 - ≥ 1 lésion mesurable (RECIST 1.1)
 - ECOG PS ≤ 2 (PS 0 si 71–75 ans)
- (n=232)



Stratification

- ECOG PS (0 vs. 1-2)
- CT adjuvante préalable

CRITÈRE PRINCIPAL

- SSP

CRITÈRES SECONDAIRES

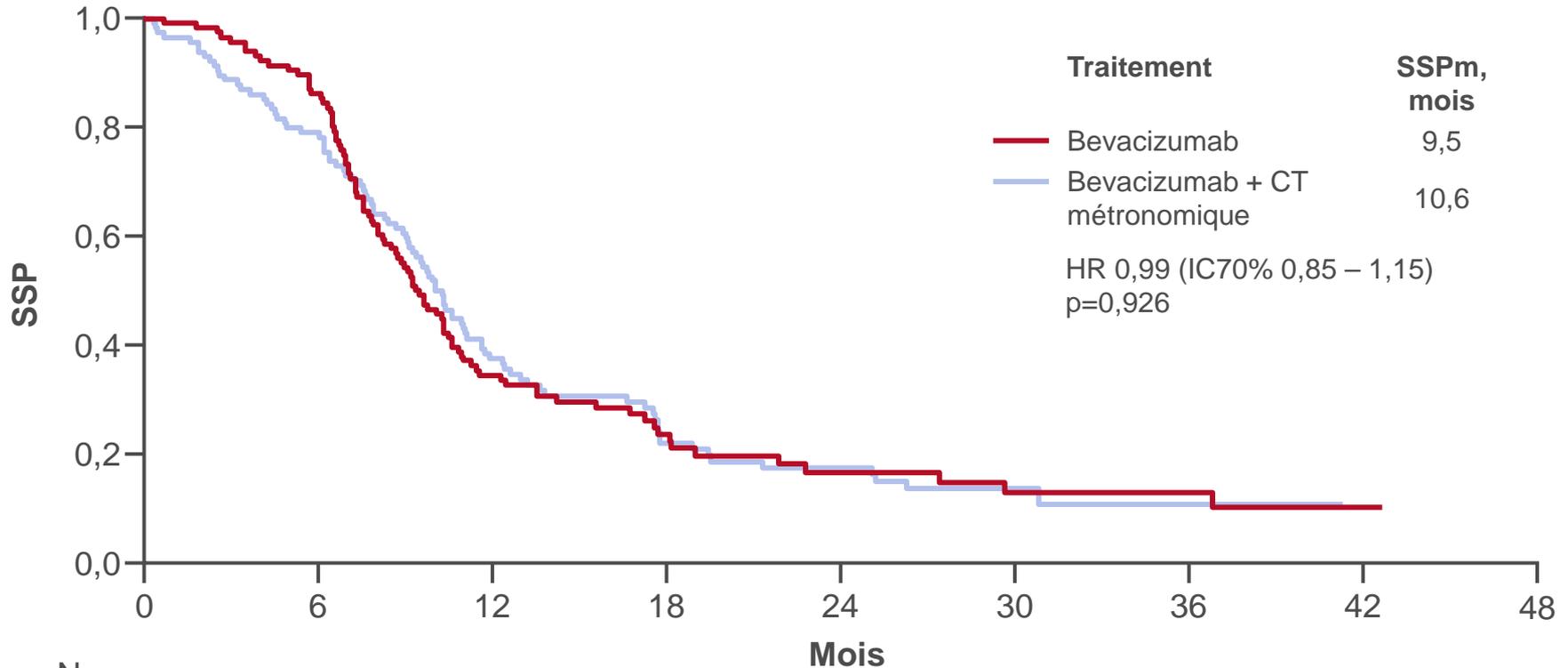
- TR

*Bevacizumab 7,5 mg/kg iv + capécitabine 500 mg 3x/j + cyclophosphamide 50 mg/j; tous les 21 jours

LBA21: FOLFOXIRI plus bevacizumab suivi de maintenance par bevacizumab seul ou associé à la chimiothérapie métronomique dans le CCR métastatique (CCRm): l'étude de phase II randomisée MOMA – Falcone et al

Résultats

SSP



N	0	6	12	18	24	30	36	42	48
— 117	117	100	39	19	11	7	5	2	0
— 115	115	90	41	20	14	6	2	0	0

LBA21: FOLFOXIRI plus bevacizumab suivi de maintenance par bevacizumab seul ou associé à la chimiothérapie métronomique dans le CCR métastatique (CCRm): l'étude de phase II randomisée MOMA – Falcone et al

Résultats

Meilleure réponse, %	Bevacizumab (n=117)	Bevacizumab + CT métronomique (n=115)	Total (n=232)
RC	4	2	3
RP	64	56	60
TR	68	58	63
MS	26	30	28
TCM	94	88	91
Progression	2	5	3
Non évalué	4	7	6

LBA21: FOLFOXIRI plus bevacizumab suivi de maintenance par bevacizumab seul ou associé à la chimiothérapie métronomique dans le CCR métastatique (CCRm): l'étude de phase II randomisée MOMA – Falcone et al

Résultats

Els grade 3/4 pendant l'induction, %	Bevacizumab (n=116)	Bevacizumab + CT métronomique (n=115)	Total (n=231)
Nausées	2,6	3,5	3,0
Vomissements	0,86	6,1	3,5
Diarrhée	11,2	15,7	13,4
Stomatite	3,5	4,4	3,9
Neutropénie	55,0	47,8	51,9
Neutropénie fébrile	13,7	8,7	11,2
Hypertension	5,2	1,7	3,5

Els grade 3/4 pendant la maintenance, %	Bevacizumab (n=88)	Bevacizumab + CT métronomique (n=78)
Syndrome main pied	0	7,9
Diarrhée	0	1,3
Neutropénie	0	4
Hypertension	4,6	2,6
Thrombose veineuse	2,3	2,6

LBA21: FOLFOXIRI plus bevacizumab suivi de maintenance par bevacizumab seul ou associé à la chimiothérapie métronomique dans le CCR métastatique (CCRm): l'étude de phase II randomisée MOMA

– Falcone et al

Conclusions

- **Il n'y a pas eu d'amélioration significative de la SSP avec l'addition de CT métronomique au traitement de maintenance par bevacizumab**
- **Une dose standard de fluoropyrimidine + bevacizumab reste le schéma de maintenance recommandé après CT + bevacizumab**

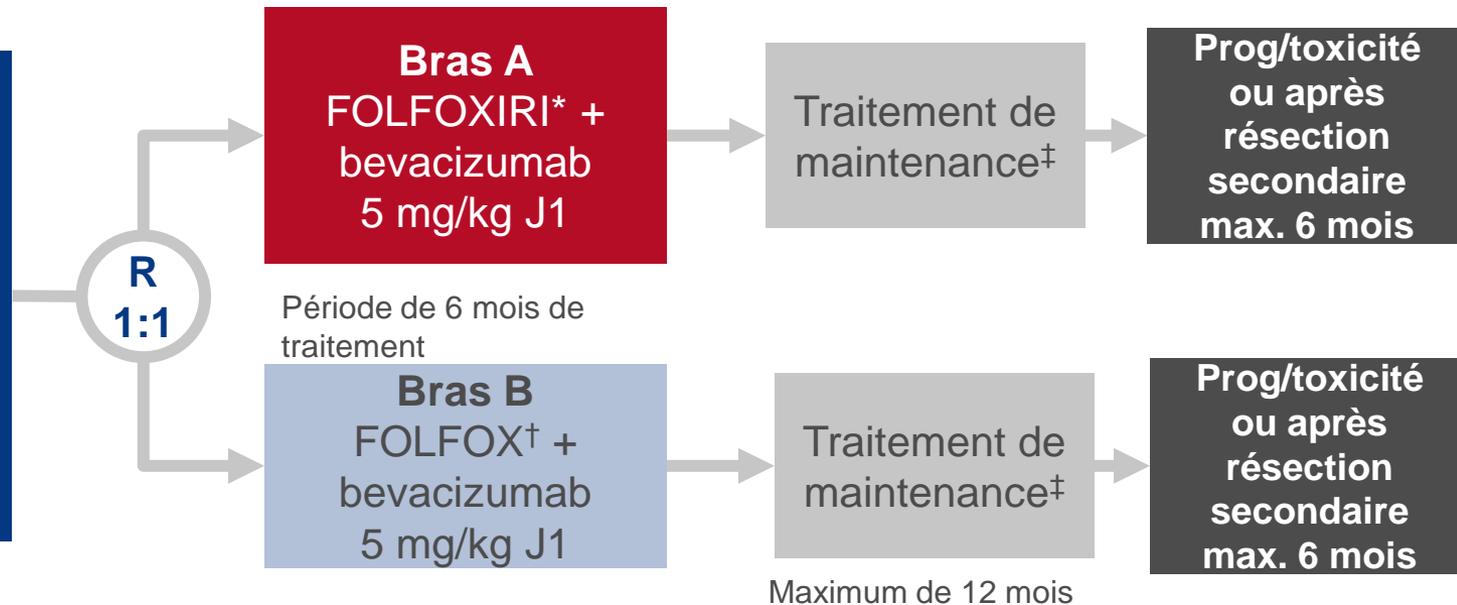
LBA22: FOLFOX / Bevacizumab (Beva) +/- Irinotécan dans le cancer colorectal avancé: étude randomisée de phase II (AIO KRK 0209, CHARTA) – Schmoll et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de FOLFOXIRI + bevacizumab comparé à FOLFOX + bevacizumab chez les patients avec CCR avancé

Critères d'inclusion

- CCR métastatique non résécable
- Naïf de traitement
- ECOG PS 0–2 (n=250)



CRITÈRE PRINCIPAL

- SSP à 9 mois

*oxaliplatine 85 mg/m² + LV 200 mg/m² + 5FU 3200 mg/m² + irinotécan 165 mg/m²; †oxaliplatine 85 mg/m² + leucovorine 200 mg/m² + 5-FU 3200 mg/m²; ‡bevacizumab 5 mg/kg J1 + LV/5FU ou bevacizumab 7,5 mg/kg J1 + capécitabine 1600 mg/m² J1–14.

CRITÈRES SECONDAIRES

- TR, SSP, SG, taux de résection secondaire, tolérance, qualité de vie

LBA22: FOLFOX / Bevacizumab (Beva) +/- Irinotécan dans le cancer colorectal avancé: étude randomisée de phase II (AIO KRK 0209, CHARTA) – Schmoll et al

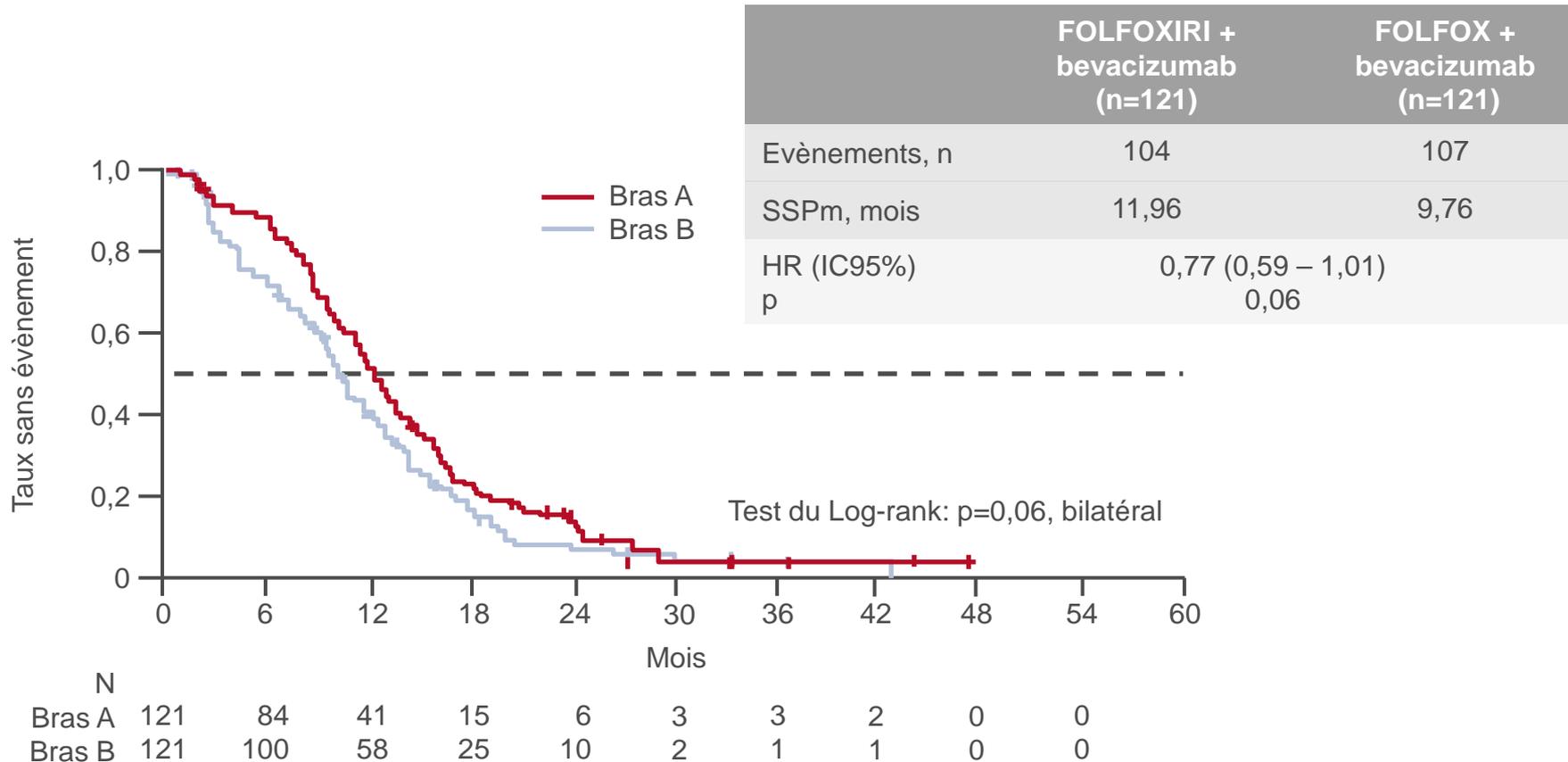
Résultats

	FOLFOXIRI + bevacizumab (n=121)	FOLFOX + bevacizumab (n=121)	p
SSP à 9 mois, % (IC95%)	68 (48 – 66)	56 (60 – 77)	0,086
RC + RP, % (n + n)	70 (5 + 65)	60 (5 + 55)	0,16
Résection secondaire de métastases, %	23	21	
Analyse de sous-groupes (SSP médiane), mois			HR
Mutation BRAF	10,1	7,8	0,72
Mutation RAS	12,3	10,4	0,82
RAS sauvage	13,1	9,6	0,67

Aucune différence significative n'a été observée entre les sous-groupes cliniques (score Koehne & groupes ESMO)

LBA22: FOLFOX / Bevacizumab (Beva) +/- Irinotécan dans le cancer colorectal avancé: étude randomisée de phase II (AIO KRK 0209, CHARTA) – Schmoll et al

Résultats



LBA22: FOLFOX / Bevacizumab (Beva) +/- Irinotécan dans le cancer colorectal avancé: étude randomisée de phase II (AIO KRK 0209, CHARTA) – Schmoll et al

Résultats

Els grade 3–5, %	FOLFOXIRI + bevacizumab (n=121)	FOLFOX + bevacizumab (n=121)
Diarrhée	16	12
Nausées	8	3
Vomissements	3	3
Mucite	3	3
Neutropénie	20	14
Neutropénie fébrile	1	1
Infection	10	12
Hypertension	9	7
Neuropathie	3	4
Embolie pulmonaire	2	3
Fatigue/Asthénie	9	3

LBA22: FOLFOX / Bevacizumab (Beva) +/- Irinotécan dans le cancer colorectal avancé: étude randomisée de phase II (AIO KRK 0209, CHARTA)

– Schmoll et al

Conclusions

- **L'étude a été positive pour son critère principal, avec une amélioration significative de la SSP sous FOLFOXIRI + bevacizumab vs. FOLFOX + bevacizumab (hypothèses statistiques alpha 0,1, beta 0,2) à 9 mois**
 - **Les améliorations, bien que non statistiquement significatives, des taux de réponse et de la SSP avec les associations de 4 molécules sont à peu près similaires à celles de TRIBE/STEAM6**
- **L'amélioration du TR/SSP est comparable dans tous les sous-groupes cliniques et moléculaires**
- **L'association est bien tolérée, même chez les patients fragiles et âgés**
- **De tels résultats sont en faveur de l'intérêt d'une association de 4 molécules en traitement de 1^e ligne pour pratiquement tous les patients**

Cancer colorectal métastatique

TRAITEMENT DE 2^E LIGNE

464PD: Etude de phase II randomisée en double aveugle multicentrique évaluant FOLFIRI + regorafenib ou placebo chez les patients avec cancer colorectal métastatique en échec d'une ligne de chimiothérapie à base d'oxaliplatine – O'Neil et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité de FOLFIRI ± regorafenib en 2^e ligne administré en schéma intermittent (une semaine on, une semaine off) chez des patients avec CCRm

Critères d'inclusion

- CCRm
 - Progression sous une ligne d'oxaliplatine et fluoropyrimidine
 - Maladie mesurable
 - ECOG PS ≤1
- (n=181)

R

Bras A
Regorafenib 160 mg +
FOLFIRI
(n=120)

Prog/
toxicité/
autre

Bras B
Placebo + FOLFIRI
(n=61)

Prog/
toxicité/
autre

CRITÈRE PRINCIPAL

- SSP

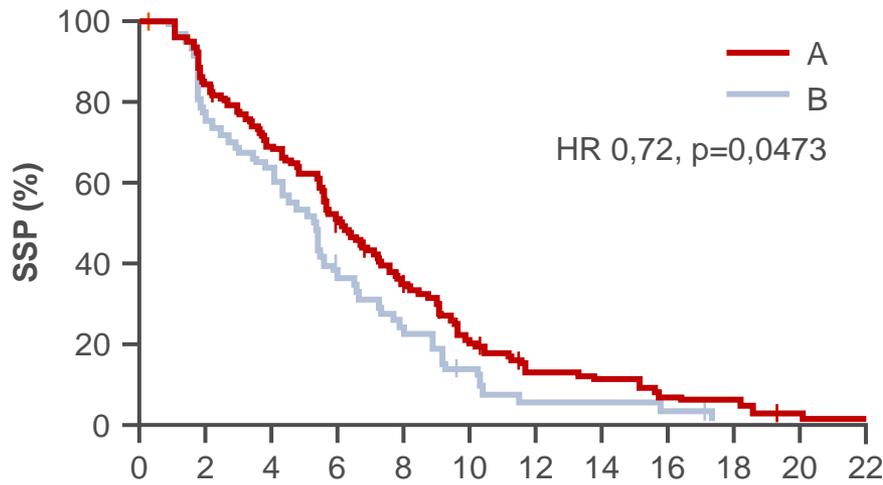
CRITÈRES SECONDAIRES

- TR (RC + RP), SG

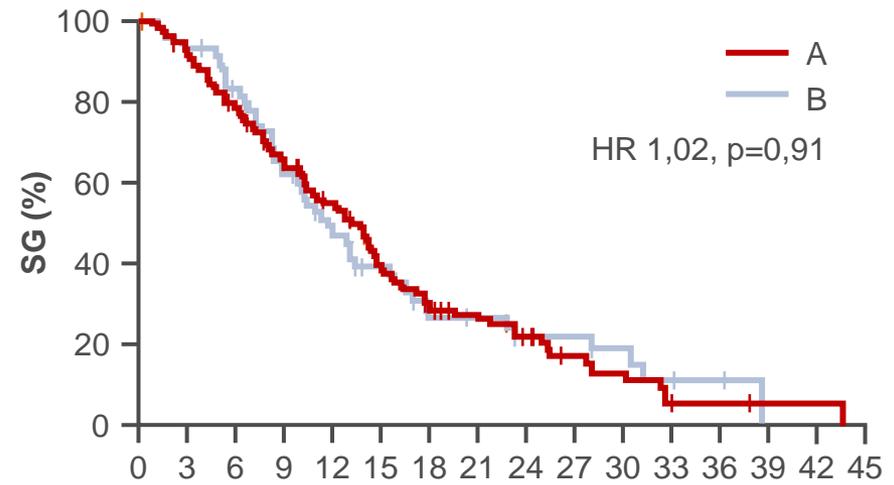
464PD: Etude de phase II randomisée en double aveugle multicentrique évaluant FOLFIRI + regorafenib ou placebo chez les patients avec cancer colorectal métastatique en échec d'une ligne de chimiothérapie à base d'oxaliplatine – O'Neil et al

Résultats

Survie sans progression



Survie globale



N	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
— A	120	102	81	59	40	22	13	11	7	6	2	1
— B	61	47	38	22	14	7	3	3	2			

N	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
— A	120	110	91	72	56	39	29	23	16	9	7	3	2	1	1	
— B	61	56	48	36	26	19	12	11	8	8	5	3	2			

- La SSP médiane était de 6,5 et 5,3 mois pour regorafenib + FOLFIRI et placebo + FOLFIRI, respectivement
- La SG médiane était de 13,8 vs. 11,7 mois, respectivement (p=NS)

464PD: Etude de phase II randomisée en double aveugle multicentrique évaluant FOLFIRI + regorafenib ou placebo chez les patients avec cancer colorectal métastatique en échec d'une ligne de chimiothérapie à base d'oxaliplatine – O'Neil et al

Résultats

Els grade ≥3, n (%)	Regorafenib	Placebo
Neutropénie	49 (41)	18 (30)
Diarrhée	18 (15)	3 (5)
Hypophosphatémie	17 (14)	0 (0)
Fatigue	13 (11)	4 (7)
Neutropénie fébrile	11 (9)	2 (3)
Mucite	11 (9)	6 (10)
Diminution globules blancs	11 (9)	7 (11)
Hypertension	10 (8)	1 (2)
Augmentation lipase	10 (8)	3 (5)
Déshydratation	7 (6)	2 (3)
Hypokaliémie	7 (6)	1 (2)
Anorexie	6 (5)	0 (0)

464PD: Etude de phase II randomisée en double aveugle multicentrique évaluant FOLFIRI + regorafenib ou placebo chez les patients avec cancer colorectal métastatique en échec d'une ligne de chimiothérapie à base d'oxaliplatine – O'Neil et al

Conclusions

- **Comparativement au FOLFIRI seul, l'association de regorafenib et FOLFIRI a permis de prolonger la SSP (HR 0,72)**
 - **Des résultats similaires ont été observés avec d'autres inhibiteurs de l'axe VEGF/VEGFR dans des études de plus grande ampleur**
- **L'association regorafenib + FOLFIRI n'a pas prolongé la SG**
 - **Ceci peut être dû à de nombreuses raisons, dont les thérapies ultérieures ou les crossover (actuellement en cours d'investigation)**
- **L'association regorafenib + FOLFIRI a été bien tolérée**
- **Dans une étude de sous-groupe, les études pharmacocinétiques d'interaction entre le regorafenib et l'irinotécan vont être explorées**
- **Un programme d'étude des biomarqueurs, comportant l'étude de marqueurs pharmacogénétiques de toxicité a été initié. Ce programme étudiera aussi les marqueurs de réponse**

Cancer colorectal métastatique

TRAITEMENT DE SAUVETAGE

LBA20_PR: Nintedanib plus meilleurs soins de support (MSS) versus placebo plus MSS pour le traitement de patients avec cancer colorectal réfractaire aux thérapies standard: résultats de l'étude de phase III LUME-colon 1 – Van Cutsem et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du nintedanib (un inhibiteur d'angiokinase oral) chez les patients avec CCRm après échec des traitements standard

Critères d'inclusion

- CCR métastatique ou localement avancé non éligible à la chirurgie/radiothérapie
 - Progression ou toxicité sous traitements standard*
 - ECOG PS ≤ 1
 - Age ≥ 18 ans
- (n=764)

Nintedanib 200 mg 2x/j +
MSS
(n=386)

Prog/
toxicité/
autre

Stratification

- Traitement préalable par regorafenib
- Délai entre début de la maladie métastatique et randomisation
- Région

Placebo +
MSS
(n=382)

Prog/
toxicité/
autre

CRITÈRES PRINCIPAUX

- SG et SSP (lecture centralisée)

CRITÈRES SECONDAIRES

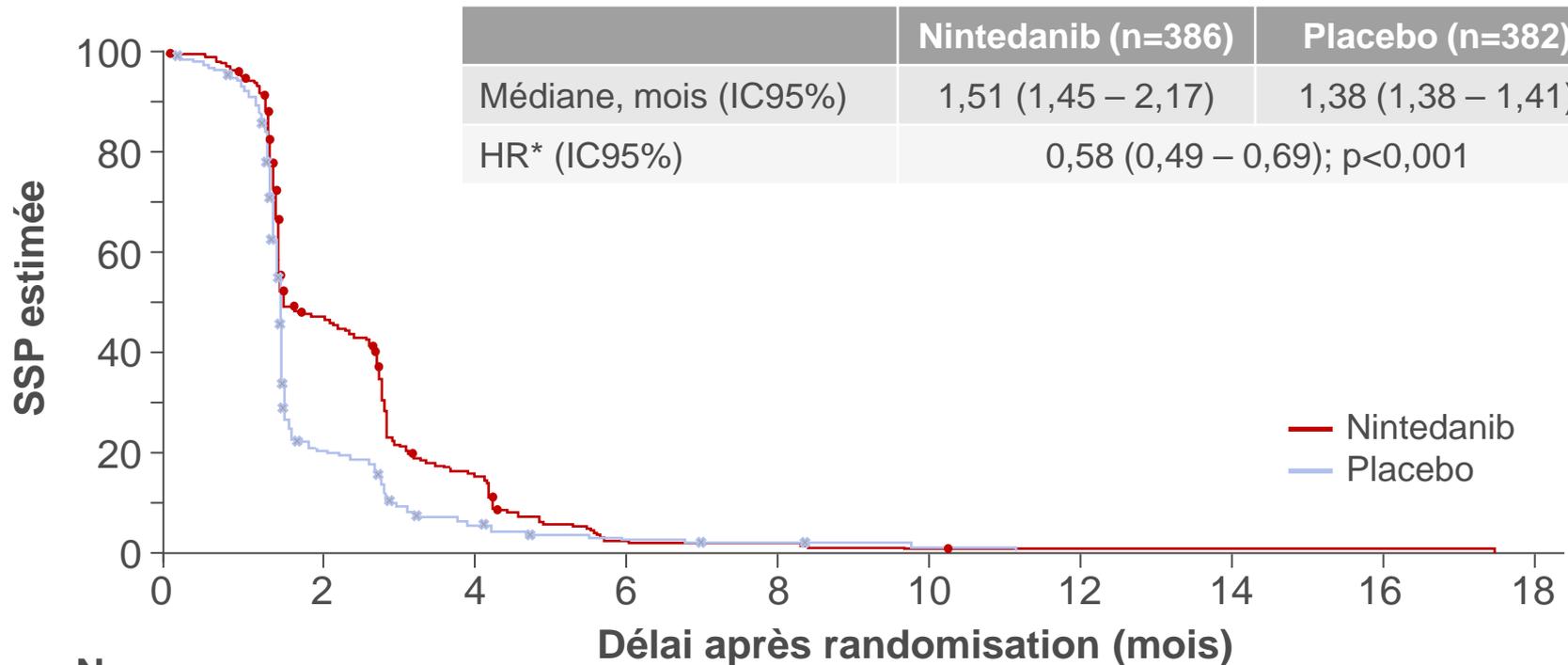
- TRO et TCM (lecture centralisée)

*oxaliplatine, irinotécan, fluoropyrimidines, anti-VEGF (bevacizumab ou aflibercept) et anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) dans les RAS sauvage

LBA20_PR: Nintedanib plus meilleurs soins de support (MSS) versus placebo plus MSS pour le traitement de patients avec cancer colorectal réfractaire aux thérapies standard: résultats de l'étude de phase III LUME-colon 1 – Van Cutsem et al

Résultats

Co-critère principal: SSP par lecture centralisée



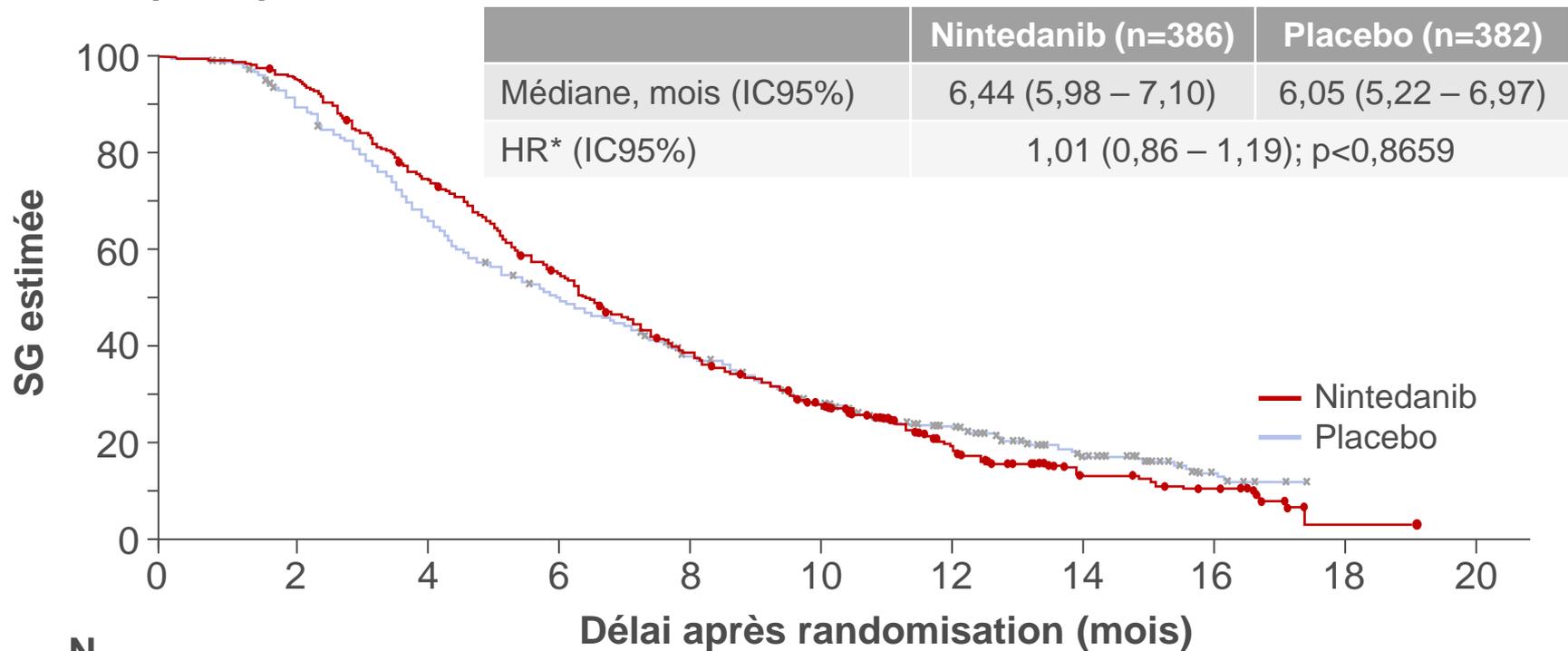
	N	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-14	14-16	16-18
Nintedanib	386	162	51	6	5	2	1	1	1	0
Placebo	382	63	15	6	3	1	0			

*Stratifié sur le traitement préalable par regorafénib, délai entre début de la maladie métastatique et randomisation, et région

LBA20_PR: Nintedanib plus meilleurs soins de support (MSS) versus placebo plus MSS pour le traitement de patients avec cancer colorectal réfractaire aux thérapies standard: résultats de l'étude de phase III LUME-colon 1 – Van Cutsem et al

Résultats

Co-critère principal: SG



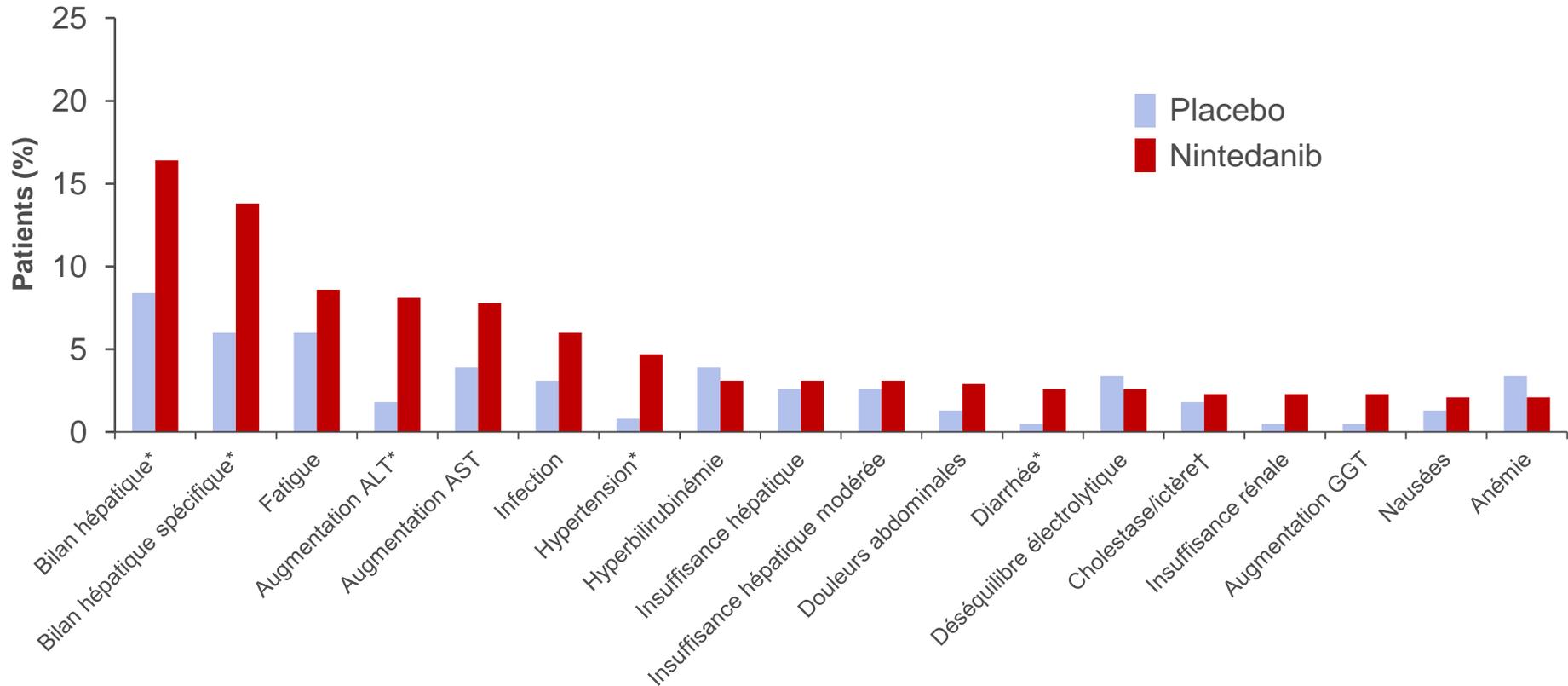
N	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Nintedanib 386	386	365	283	207	143	95	49	24	13	1	0
Placebo 382	382	337	247	184	135	96	58	29	7	0	0

*Stratifié sur le traitement préalable par regorafenib, délai entre début de la maladie métastatique et randomisation, et région

LBA20_PR: Nintedanib plus meilleurs soins de support (MSS) versus placebo plus MSS pour le traitement de patients avec cancer colorectal réfractaire aux thérapies standard: résultats de l'étude de phase III LUME-colon 1 – Van Cutsem et al

Résultats

Els grade ≥ 3 (incidence chez $\geq 2\%$ des patients du bras nintedanib)



Els par catégorie de la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.

*Différence pertinente basée sur l'IC95% des ratios d'incidence et la différence du taux d'incidence; †Origine hépatique

LBA20_PR: Nintedanib plus meilleurs soins de support (MSS) versus placebo plus MSS pour le traitement de patients avec cancer colorectal réfractaire aux thérapies standard: résultats de l'étude de phase III LUME-colon 1 – Van Cutsem et al

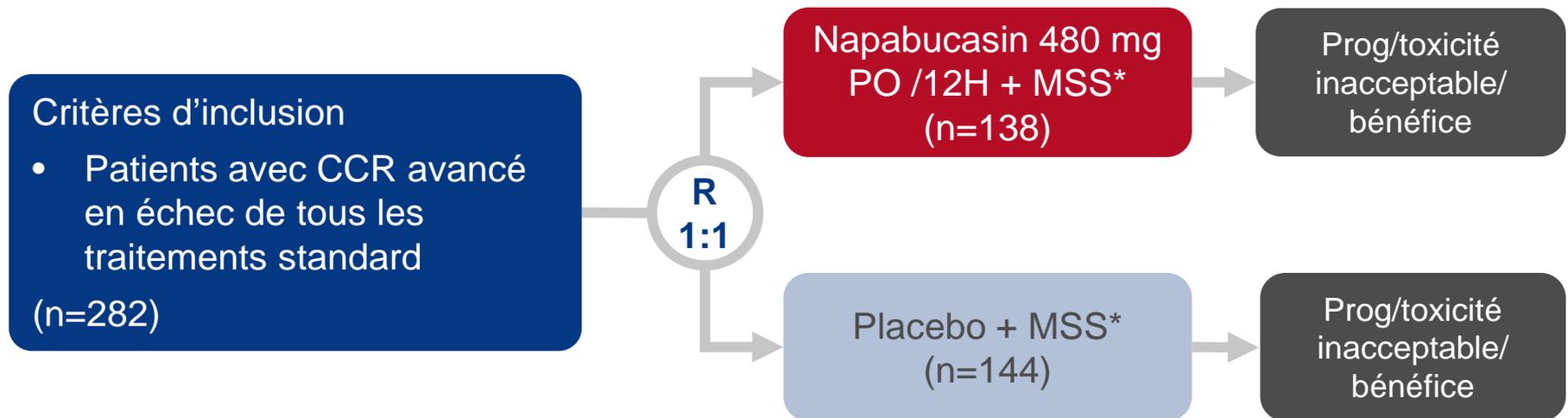
Conclusions

- **Le nintedanib a démontré une activité clinique chez ces patients avec CCRm réfractaire**
 - L'étude a été positive pour le co-critère principal de SSP (HR 0,58 [0,49 – 0,69]; $p < 0,0001$); cependant, elle n'a pas été positive pour le critère de SG (HR 1,01 [0,86 – 1,19]; $p = 0,8659$)
 - Une amélioration significative du taux de contrôle de la maladie a été observée sous traitement par nintedanib (OR 3,0 [2,0 – 4,5]; $p < 0,0001$)
- **Une étude complémentaire est en cours pour évaluer l'effet du nintedanib sur la SG; l'absence d'amélioration de la SG sous nintedanib pourrait être due aux traitements postérieurs à l'étude**
- **Le nintedanib a été bien toléré**
- **Les résultats de qualité de vie et les analyses de biomarqueurs seront présentés séparément**

454O: Etude randomisée de phase III du napabucasin [BBI608] vs placebo chez les patients avec cancer colorectal avancé prétraité: l'essai CCTG/AGITG CO.23 – Jonker et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité du napabucasin (BBI608; un inhibiteur des « cellules souches » du cancer ciblant STAT3) vs. placebo chez les patients avec CCR avancé prétraité dans une étude randomisée de phase 2



CRITÈRE PRINCIPAL

- SG

CRITÈRES SECONDAIRES

- Analyses de biomarqueurs prédéfinies

*MSS: meilleurs soins de support

Note: basé sur des données d'abstract uniquement
Jonker DJ et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 454O

454O: Etude randomisée de phase III du napabucasin [BBI608] vs placebo chez les patients avec cancer colorectal avancé prétraité: l'essai CCTG/AGITG CO.23 – Jonker et al

Résultats

- Aucune différence significative n'a été observée entre napabucasin et placebo pour la SG, la SSP ou le TCM
- La positivité de pSTAT3 était un facteur de mauvais pronostic chez les patients recevant le placebo
 - SGm 3,0 vs. 4,9 mois (HR 2,3 [IC95% 1,5 – 3,6]; p=0,0002)
- Le napabucasin a amélioré la SG chez les patients pSTAT3 positifs (HR 0,24)

SGm, mois (IC95%)	Napabucasin	Placebo	HR (IC95%); p
ITT			
Tous patients (n=282)	4,4	4,8	1,13 (0,88 – 1,46); 0,34
pSTAT3+ (n=55)	5,1	3,0	0,24 (0,12 – 0,51); 0,0002
pSTAT3 – (n=196)	4,0	4,9	1,44 (1,06 – 1,95); 0,02
Interaction ajustée			0,28 (0,14 – 0,55); <0,0001
Traitement effectif minimal prédéfini			
All patients (n=128)	6,6	5,8	0,88 (0,61 – 1,28); 0,50
pSTAT3+ (n=25)	9,0	4,0	0,28 (0,11 – 0,69); 0,0057
pSTAT3 – (n=88)	6,4	6,4	1,27 (0,80 – 2,01); 0,32
Interaction ajustée			0,22 (0,08 – 0,61); 0,0038

Note: basé sur des données d'abstract uniquement
 Jonker DJ et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 454O

454O: Etude randomisée de phase III du napabucasin [BBI608] vs placebo chez les patients avec cancer colorectal avancé prétraité: l'essai CCTG/AGITG CO.23 – Jonker et al

Résultats

Els plus fréquents sous napabucasin, %	Napabucasin	Placebo	p-value
Els tous grades			
Diarrhée	88	32	<0,05
Nausées	63	47	<0,05
Anorexie	56	46	<0,05
Els grade ≥ 3			
Tous	57	40	<0,01
Diarrhée	17	1	<0,01

Note: basé sur des données d'abstract uniquement
Jonker DJ et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 454O

454O: Etude randomisée de phase III du napabucasin [BBI608] vs placebo chez les patients avec cancer colorectal avancé prétraité: l'essai CCTG/AGITG CO.23 – Jonker et al

Conclusions

- **Le napabucasin en monothérapie n'a pas amélioré la SG ni la SSP chez des patients non sélectionnés avec CCR avancé**
- **La positivité de pSTAT3 pourrait être un marqueur de mauvais pronostic pour les patients recevant placebo + meilleurs soins de support**
- **Une amélioration significative de la SG a été observée chez les patients pSTAT3 positifs recevant le napabucasin**

Note: basé sur des données d'abstract uniquement
Jonker DJ et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 454O

465PD: TERRA: une étude de phase 3 randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo évaluant le TAS-102 chez des patients asiatiques avec cancer colorectal métastatique – Kim et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du trifluridine/tipiracil (TAS-102) chez des patients asiatiques avec CCRm en échec des traitements cytotoxiques conventionnels

Critères d'inclusion

- CCRm
 - ≥ 2 lignes préalables de CT standard, comprenant fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan
 - ECOG PS 0–1
- (n=406)

R
2:1

TAS-102 35 mg/m² 2x/j* +
MSS
(n=271)

Prog/
toxicité

Stratification

- Statut mutationnel KRAS
- Région géographique (Chine, Corée, Thaïlande)

Placebo* + MSS
(n=135)

Prog/
toxicité

CRITÈRE PRINCIPAL

- SG

CRITÈRES SECONDAIRES

- SSP, tolérance, TRO, TCM, durée de réponse, délai d'échec du traitement

*Administré PO J1–5 et 8–12 /4S

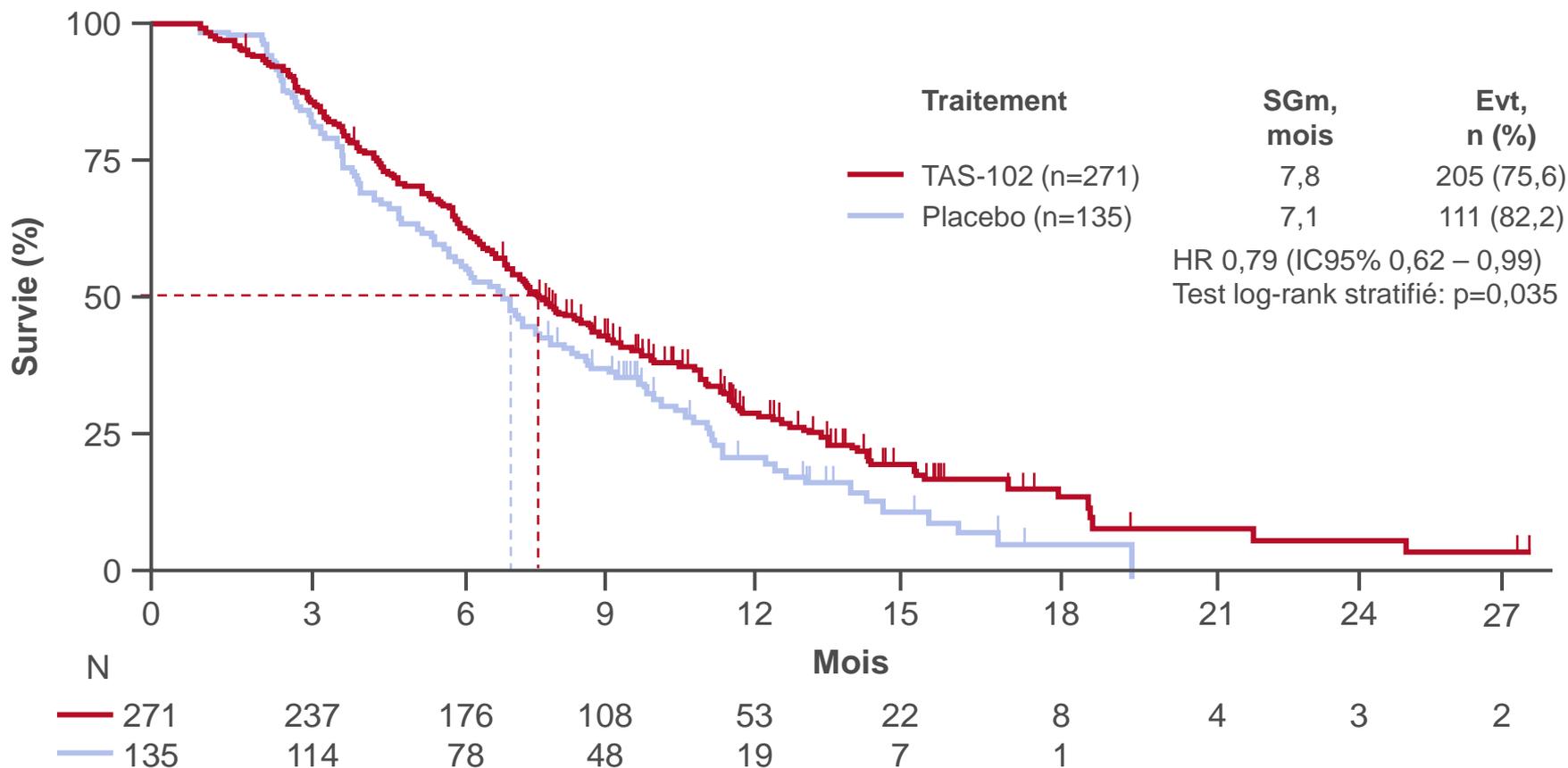
MSS: meilleurs soins de support

Kim T et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 465PD

465PD: TERRA: une étude de phase 3 randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo évaluant le TAS-102 chez des patients asiatiques avec cancer colorectal métastatique – Kim et al

Résultats

Survie globale (population ITT)



465PD: TERRA: une étude de phase 3 randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo évaluant le TAS-102 chez des patients asiatiques avec cancer colorectal métastatique – Kim et al

Conclusions

- **Chez ces patients d'extrême orient avec CCRm, réfractaires ou intolérants aux traitements antérieurs, le TAS-102 a significativement prolongé la SG et la SSP**
- **Aucun nouveau signal de toxicité n'est apparu pour le TAS-102**
- **Ces résultats indiquent que le TAS-102 pourrait être une alternative thérapeutique pour les patients asiatiques avec CCRm, réfractaires ou intolérants aux traitements antérieurs**

466PD: Association de sorafenib et irinotécan dans le cancer colorectal métastatique muté RAS prétraité: une étude de phase II randomisée multicentrique (NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

Objectif

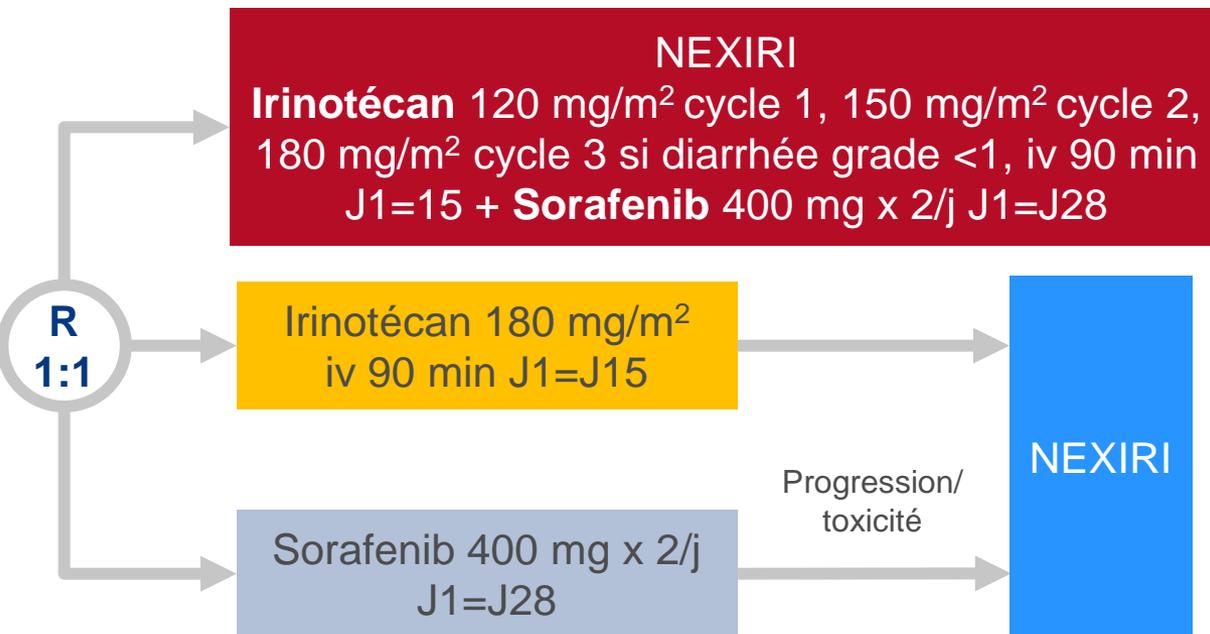
- Déterminer le taux de SSP à 2 mois (2-SSP) de NEXIRI vs. irinotécan ou sorafenib en monothérapie chez des patients avec CCRm muté RAS après échec de tous les traitements actuellement approuvés

Critères d'inclusion

- CCR/CCRm avec lésions mesurables non résécables
 - Progression après échec de tous les traitements approuvés
 - Statut KRAS muté
 - OMS PS ≤ 1
 - Bilirubine $\leq 1,5$ ULN
- (n=173)

CRITÈRE PRINCIPAL

- 2-SSP (RECIST v1.1)



CRITÈRES SECONDAIRES

- TCM, TR, toxicité (NCI-CTC v4.0), SSP, SG, qualité de vie

466PD: Association de sorafenib et irinotécan dans le cancer colorectal métastatique muté RAS prétraité: une étude de phase II randomisée multicentrique (NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

Résultats

	NEXIRI (n=51)*	Irinotécan (n=52)*	Sorafenib (n=49)*	Crossover† (n=57)*
2-SSP, % (IC95%)	59 (39 – 66)	23 (10 – 33)	22 (8 – 30)	51 (30 – 54)
RP, n (%)	2 (4)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
MS, n (%)	28 (55)	12 (23)	11 (22)	28 (49)
TCM, n (%)	30 (59)	13 (25)	11 (22)	29 (51)
	NEXIRI (n=59)	irinotécan (n=57)	Sorafenib (n=57)	Crossover (n=69)
SSP médiane (range)	3,7 (2,2 – 4,9)	1,9 (1,7 – 2,1)	2,1 (1,9 – 2,5)	3 5 (2,1 – 3,7)

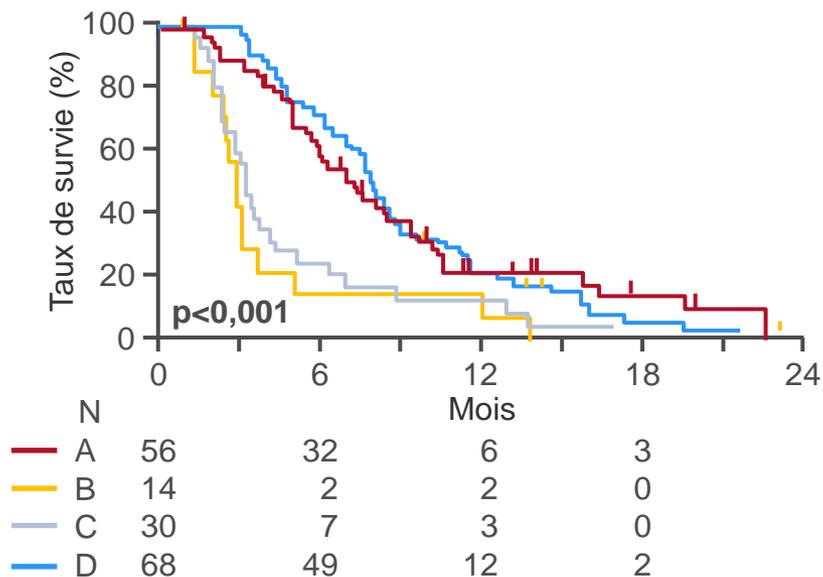
*Patients non évaluables: NEXIRI: 6; irinotécan: 4; sorafenib: 8; crossover: 12

†Patients avec crossover – passage à NEXIRI en raison de la progression sous monothérapie

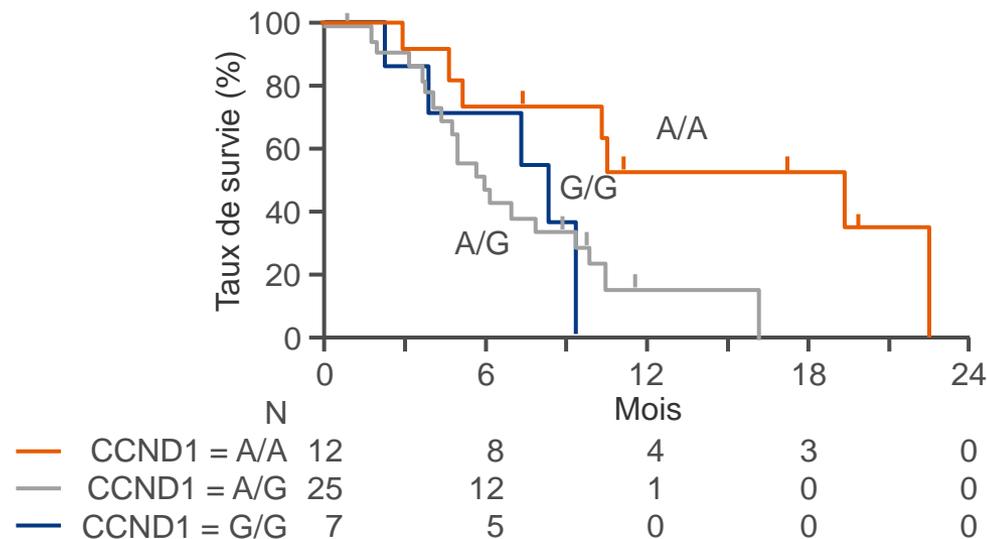
466PD: Association de sorafenib et irinotécan dans le cancer colorectal métastatique muté RAS prétraité: une étude de phase II randomisée multicentrique (NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

Résultats

SG selon le traitement



SG selon le génotype CCND1*



A (NEXIRI)	B (irinotécan)	C (Sorafenib)	D (Crossover)
7,2 (5,8 – 9,4)	3 (2,1 – 3,8)	3,3 (2,5 – 4,2)	7,9 (7,1 – 8,7)

Mois (IC95%)	A/A	A/G + G/G
NEXIRI	19,6 (4,8 – N/A)	6,2 (4,9 – 9,4)
Sorafenib	3,0 (2,3 – N/A)	3,3 (1,5 – 4,4)

*CCND1 est le gène codant pour la cycline-D1.

466PD: Association de sorafenib et irinotécan dans le cancer colorectal métastatique muté RAS prétraité: une étude de phase II randomisée multicentrique (NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

Résultats

- Tous les Els listés ci dessous sont de grade 3, sauf mention contraire

	NEXIRI (n=57)	irinotécan (n=56)	Sorafenib (n=57)	Crossover (n=69)
Diarrhée	15 (26,3)	4 (7,1)	4 (7)	15 (21,7)
Syndrome main pied	11 (19,3)	0 (0)	9 (15,8)	6 (8,7)
Els hématologiques				
Neutropénie (grade 3)	9 (15,8)	3 (5,5)	0 (0)	1 (1,4)
Neutropénie (grade 4)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropénie fébrile	3 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anémie	1 (1,8)	2 (3,6)	0 (0)	3 (4,3)
Thrombocytopénie	1 (1,8)	1 (1,8)	0 (0)	1 (1,4)

466PD: Association de sorafenib et irinotécan dans le cancer colorectal métastatique muté RAS prétraité: une étude de phase II randomisée multicentrique (NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

Conclusions

- Le traitement par NEXIRI a montré une efficacité dans le traitement du CCRm muté RAS réfractaire
- Le statut CCND1 rs9344 pourrait être utilisé comme facteur prédictif de la réponse au traitement par NEXIRI
- Ces résultats justifient la comparaison de NEXIRI au regorafenib en monothérapie dans un sous-groupe de patients CCND1 rs9344 A/A

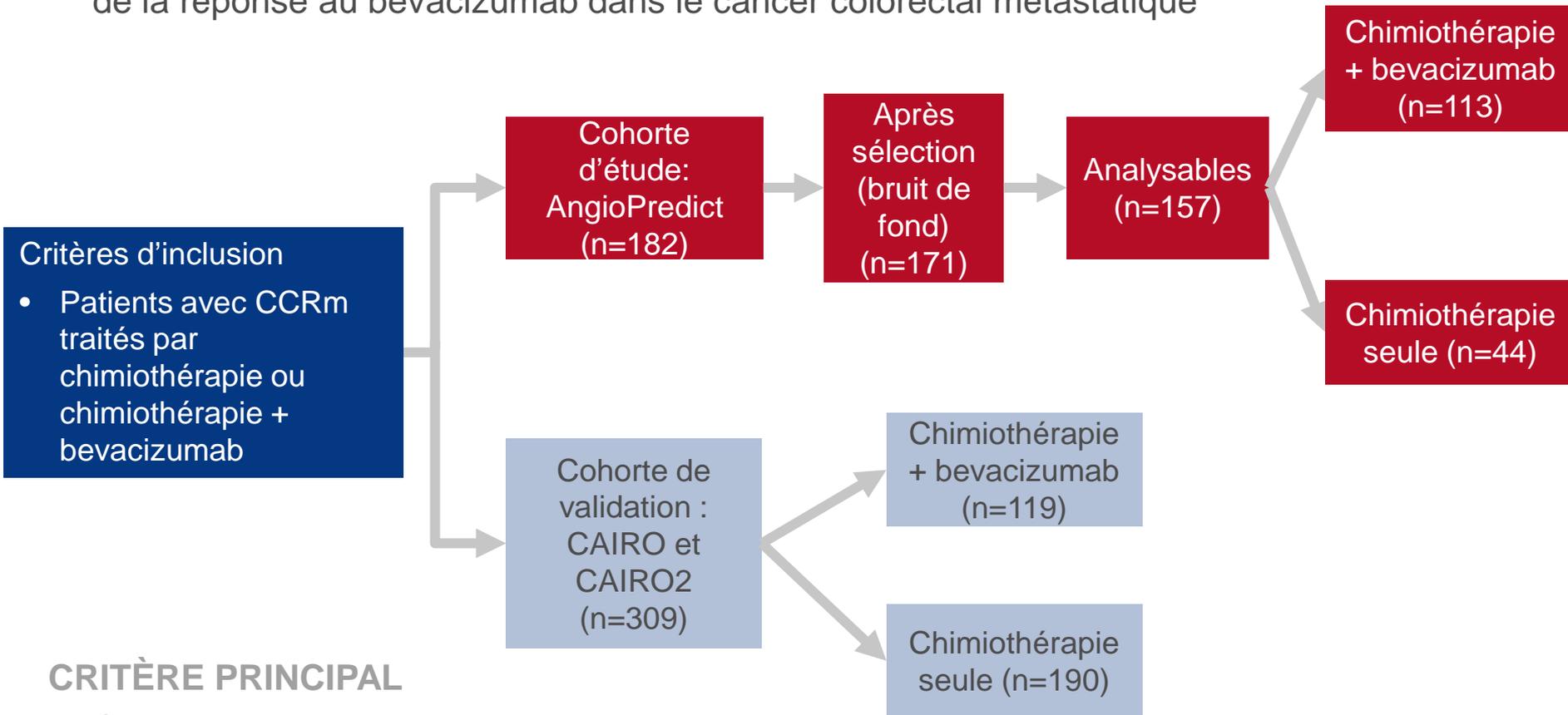
Cancer colorectal métastatique

DÉPISTAGE, BIOMARQUEURS, MARQUEURS PRONOSTIQUES ET SURVEILLANCE

53PD: Etude du changement du nombre de copies comme biomarqueur prédictif de la réponse au bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique – Van Grieken et al

Objectif

- Identifier le changement du nombre de copies qui pourrait servir de biomarqueur prédictif de la réponse au bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique



CRITÈRE PRINCIPAL

- Changement du nombre de copies

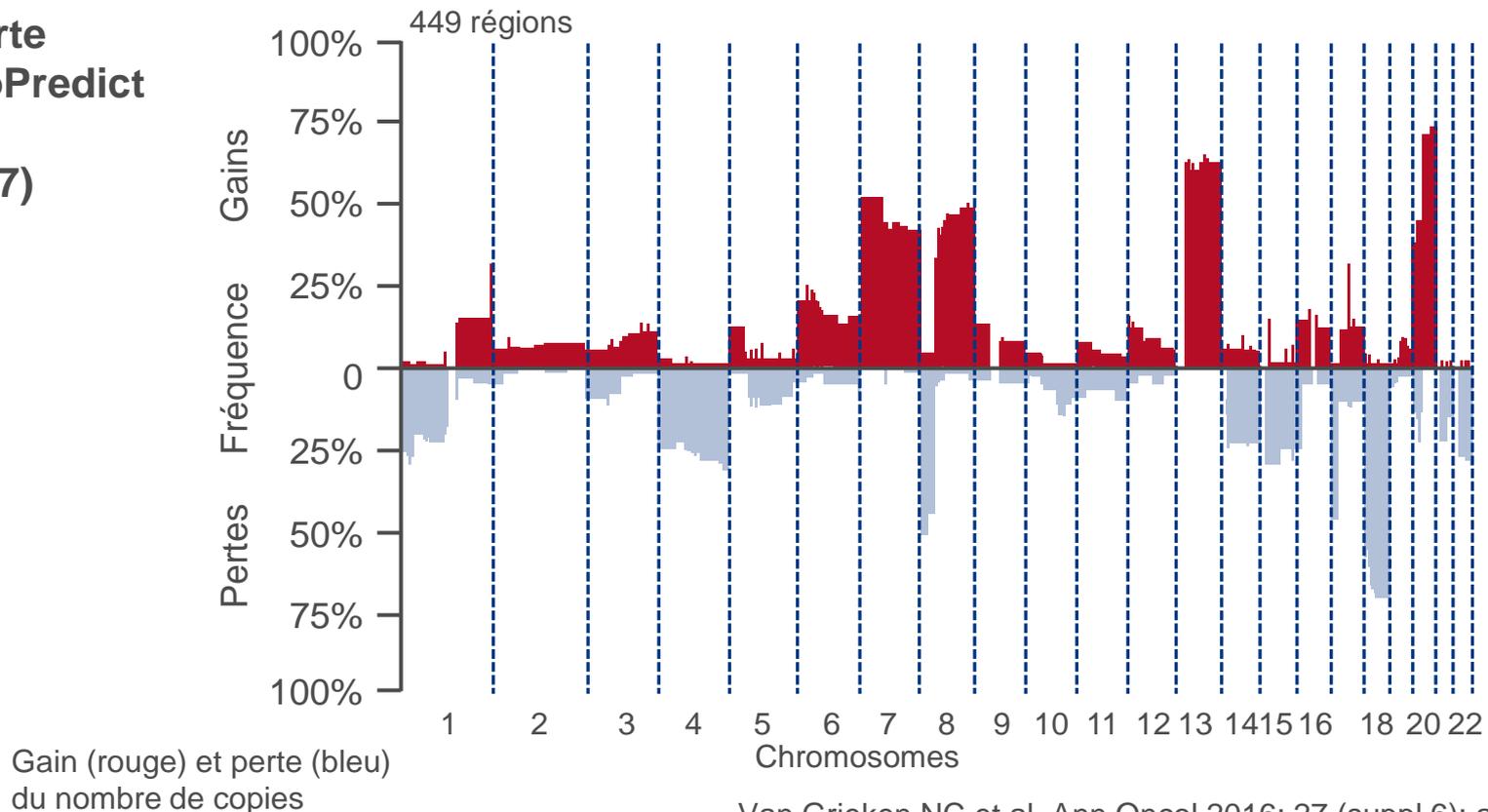
53PD: Etude du changement du nombre de copies comme biomarqueur prédictif de la réponse au bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique – Van Grieken et al

Résultats

- Cohorte d'étude

- SSP médiane: 217 jours. La fréquence des changements du nombre de copies observée dans cette cohorte était similaire à celle rapportée dans la littérature

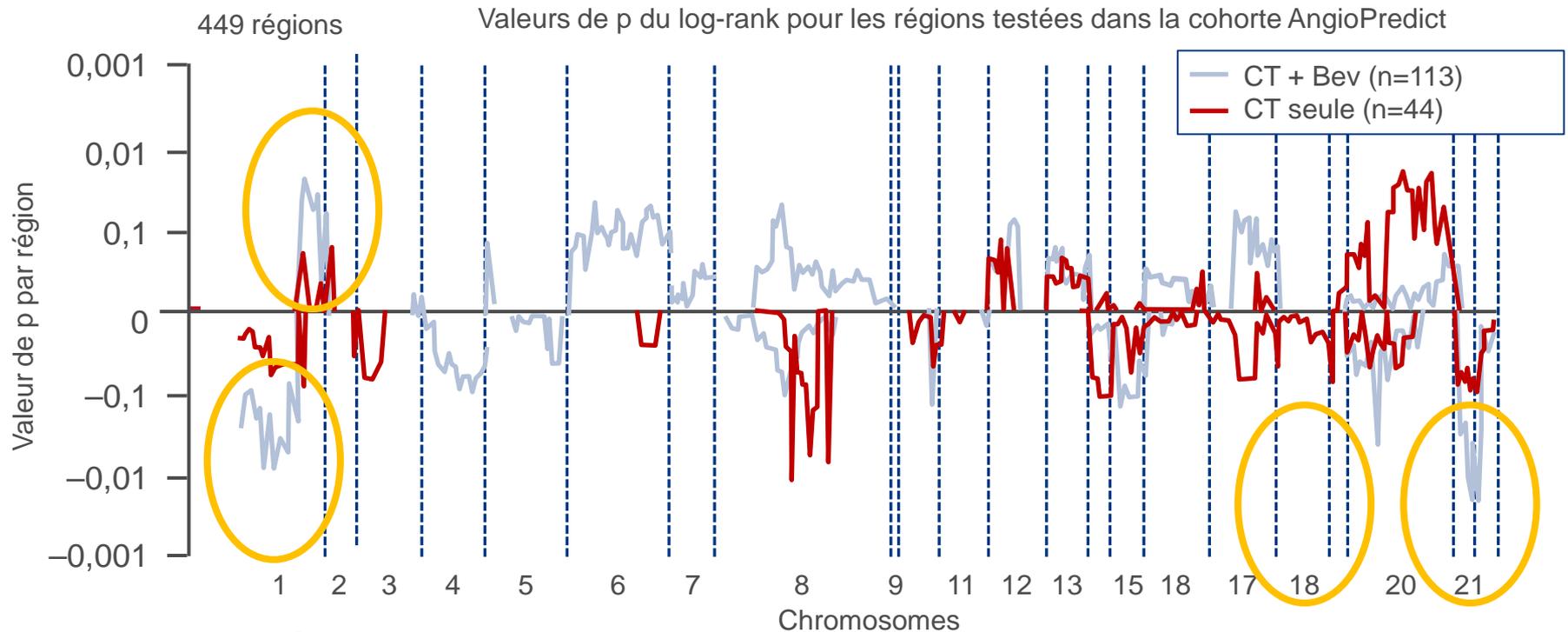
Cohorte
AngioPredict
totale
(n=157)



53PD: Etude du changement du nombre de copies comme biomarqueur prédictif de la réponse au bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique – Van Grieken et al

Résultats

- Cohorte d'étude
 - Des associations significatives ont été observées entre les changements du nombre de copies et la SSP chez les patients recevant bevacizumab + chimiothérapie ($p=0,002$)
 - Aucune association n'a été observée chez les patients recevant la chimiothérapie seule



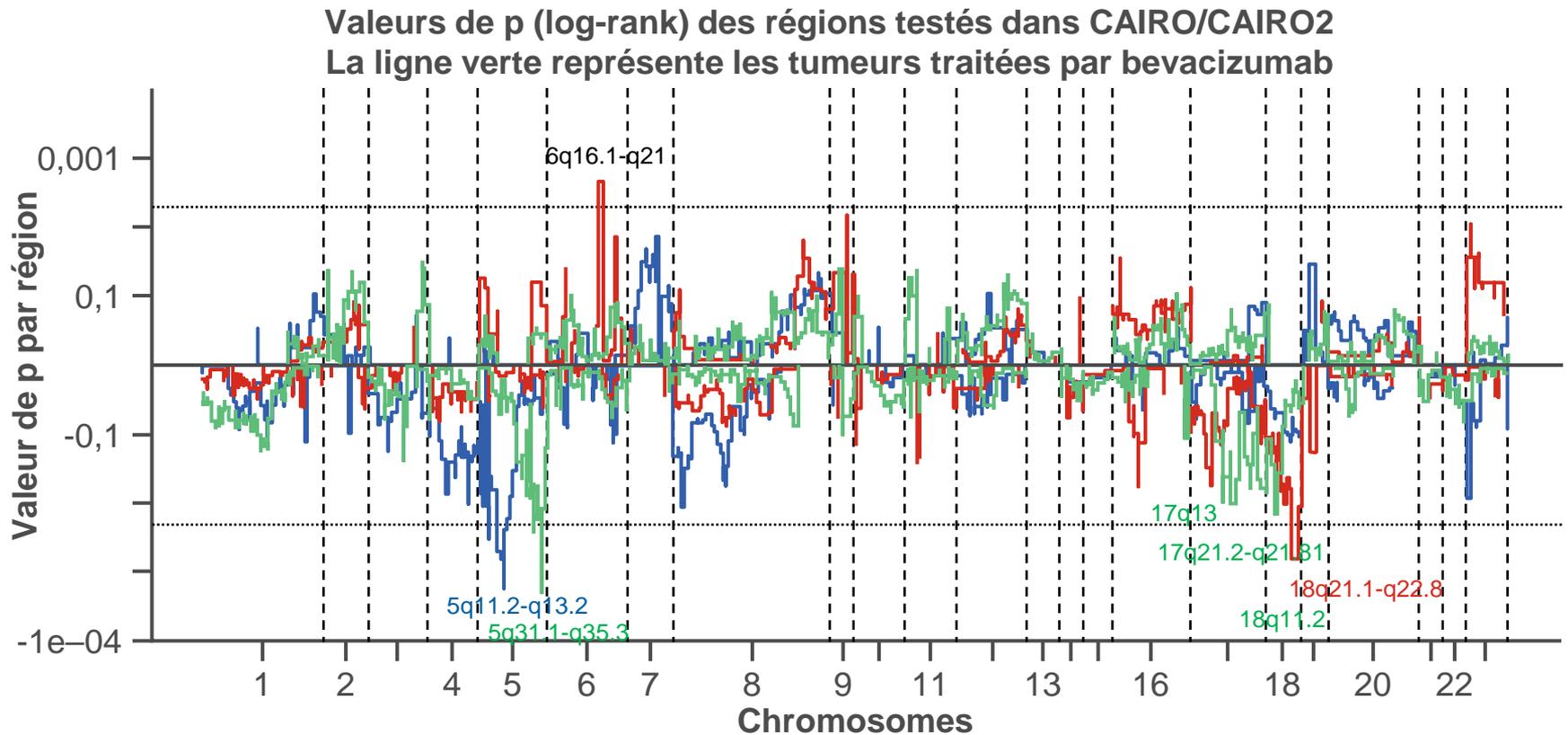
Les valeurs de p par région chromosomique dans les groupes bevacizumab vs. non-bevacizumab montrent plusieurs régions avec différences significatives de SSP

53PD: Etude du changement du nombre de copies comme biomarqueur prédictif de la réponse au bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique – Van Grieken et al

Résultats

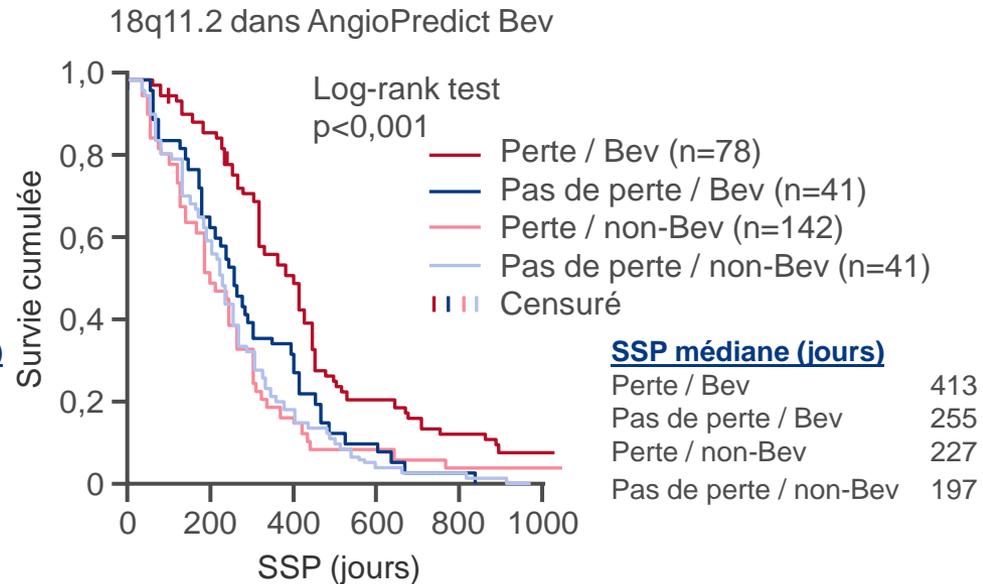
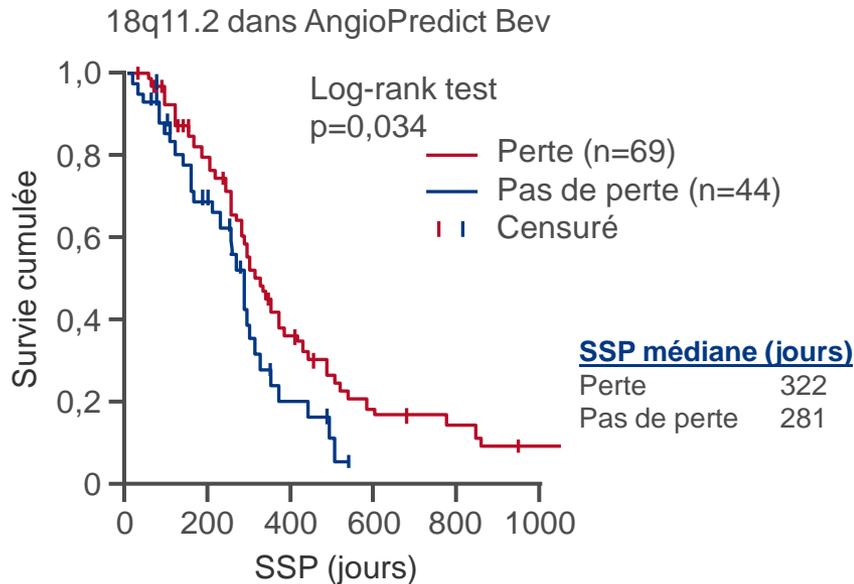
- Validation dans CAIRO2

- La valeur prédictive d'une perte du chromosome 18q12.1-18q21.32 a été évaluée dans AngioPredict et confirmée par les données de CAIRO/CAIRO2



53PD: Etude du changement du nombre de copies comme biomarqueur prédictif de la réponse au bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique – Van Grieken et al

Résultats



Conclusions

- La perte au niveau du chromosome 18q12.1-18q21.32 pourrait être prédictive de la réponse au bevacizumab selon 2 cohortes indépendantes de patients avec CCRm
- L'identification de cette mutation pourrait être utilisée comme biomarqueur candidat pour la réponse au bevacizumab
- L'extension du groupe AngioPredict non-bevacizumab et une validation complémentaire dans d'autres cohortes sont en cours

456O: Etude de l'ADN tumoral circulant et des cellules tumorales circulantes comme marqueurs prédictifs du résultat clinique dans les études de phase II PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2 – Bidard et al

Objectif

- Evaluer le taux de détection et l'impact pronostique de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et des taux de cellules tumorales circulantes (CTC) chez les patients de 3 études randomisées de phase 2

Critères d'inclusion

- Cancer colorectal
- Métastases hépatiques potentiellement résécables
- Pas de traitement préalable (n=153)



Traitement de 1^e ligne

Thérapie ciblée (cetuximab ou bevacizumab selon le statut KRAS) + polychimiothérapie (tri-chimiothérapie ou bi-chimiothérapie)



Prog

Les patients étaient programmés pour une chirurgie hépatique en cas de réponse adéquate au traitement

CRITÈRE PRINCIPAL

- Taux de résection (R0/R1)
- Taux d'ADNtc et de CTC

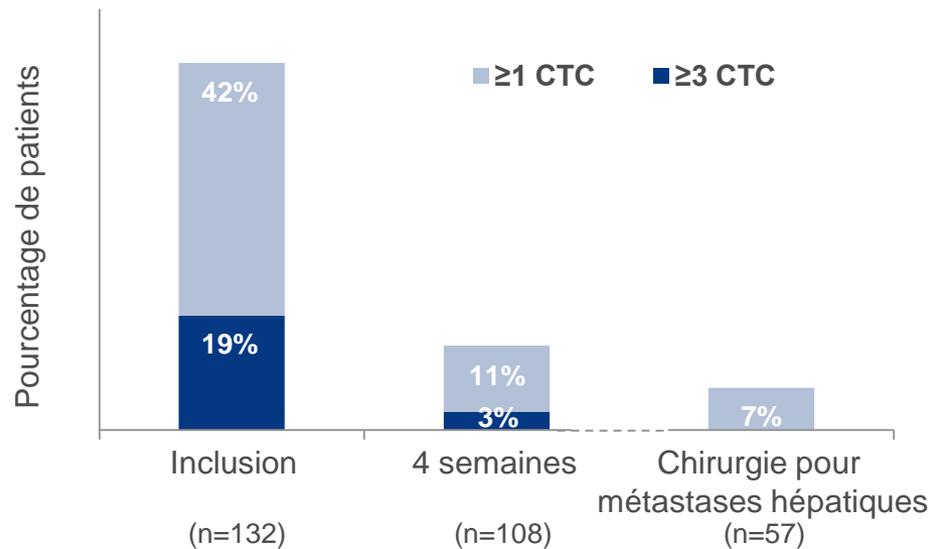
CRITÈRES SECONDAIRES

- SG

456O: Etude de l'ADN tumoral circulant et des cellules tumorales circulantes comme marqueurs prédictifs du résultat clinique dans les études de phase II PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2 – Bidard et al

Résultats

- Tous les patients avaient des métastases hépatiques initialement non résécables (>25% chez 55% des patients), avec une tumeur primitive non réséquée dans 67% des cas et des métastases pulmonaires non réséquées dans 11% des cas
- La présence de ≥ 1 CTC à l'inclusion et à 4 semaines était liée à l'étendue de la charge métastatique hépatique (%) initiale ($p=0,004$ et $0,05$, respectivement)
- Les taux de CTC ont diminué sous traitement ($p<0,0001$), avec seulement 3 des 108 patients (3%) présentant des taux élevés après 4 semaines
 - La diminution n'était pas dépendante du type de chimiothérapie (i.e. bi- vs. tri-chimiothérapie)



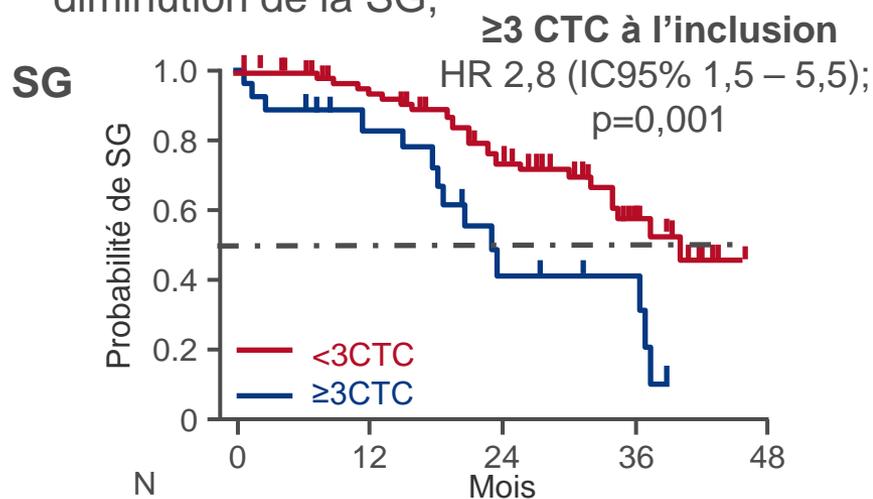
456O: Etude de l'ADN tumoral circulant et des cellules tumorales circulantes comme marqueurs prédictifs du résultat clinique dans les études de phase II PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2 – Bidard et al

Résultats

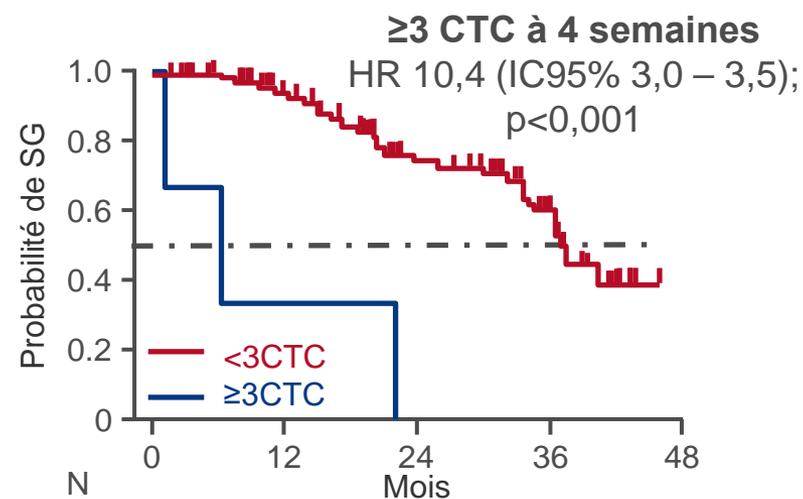
- Des taux élevés persistants de CTC étaient associés à un taux de résection des métastases hépatiques R0/R1 plus faible (p=0,06)

A 4 semaines	Résection des métastases hépatiques R0/R1 NON OBTENUE, n (%)	Résection des métastases hépatiques R0/R1 OBTENUE, n (%)
<2 CTC	41 (39)	64 (61)
≥3 CTC	3 (100)	0

- Les taux élevés de CTC, aussi bien à l'inclusion qu'à 4 semaines étaient associés à une diminution de la SG,



N	0	12	24	36	48
<3CTC	106	74	36	16	0
≥3CTC	25	15	6	4	0

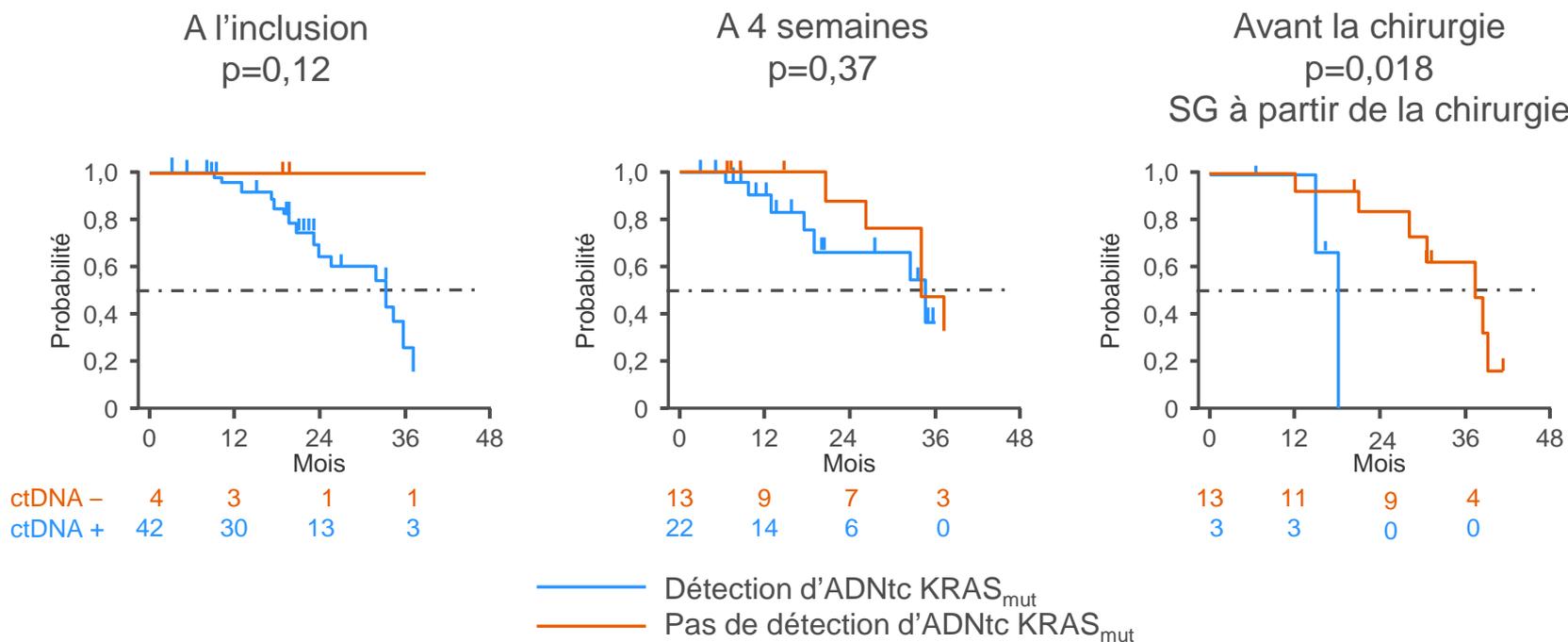


N	0	12	24	36	48
<3CTC	105	74	42	19	0
≥3CTC	3	1	0	0	0

456O: Etude de l'ADN tumoral circulant et des cellules tumorales circulantes comme marqueurs prédictifs du résultat clinique dans les études de phase II PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2 – Bidard et al

Résultats

- La présence d'ADNtc muté KRAS était significativement associée à un plus faible taux de résection R0/R1 des métastases hépatiques ($p=0,004$) après 4 semaines de traitement



456O: Etude de l'ADN tumoral circulant et des cellules tumorales circulantes comme marqueurs prédictifs du résultat clinique dans les études de phase II PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2 – Bidard et al

Résultats

Corrélation entre biopsies liquide et solide ADN plasmatique (ddPCR)

		Inclusion (n=125)		4 semaines (n=54)		Chirurgie (n=50)	
		<i>KRAS</i> _{mut}	<i>KRAS</i> _{wt}	<i>KRAS</i> _{mut}	<i>KRAS</i> _{wt}	<i>KRAS</i> _{mut}	<i>KRAS</i> _{wt}
Tissu tumoral (technique standard), n (%)	<i>KRAS</i> _{mut}	42 (91)	4 (9)	22 (63)	13 (37)	4 (19)	17 (81)
	<i>KRAS</i> _{wt}	6 (8)	73 (92)	1 (5)	18 (95)	1 (3)	28 (97)
Sensibilité, %		91		63		15	
Spécificité, %		92		95		97	
Précision globale, %		92		74		64	

Diminution de l'ADNtc/ADN acellulaire *KRAS*_{mut} sous traitement: p=0,0001

Conclusions

- Un taux élevé de CTC est un facteur pronostique pour les patients avec cancer colorectal, mais ceci est rarement observé à l'inclusion ou sous traitement
- Il y a une excellente concordance entre la biopsie liquide (ADNtc) et solide
- Les variations des taux d'ADNtc sous traitement sont un biomarqueur très prometteur
 - La persistance de taux détectables d'ADNtc sous traitement pourrait être:
 - Prédictive de la résection R0/R1 ultérieure des métastases hépatiques (après 4 semaines de CT)
 - Pronostique de la SG (avant la chirurgie des métastases hépatiques)

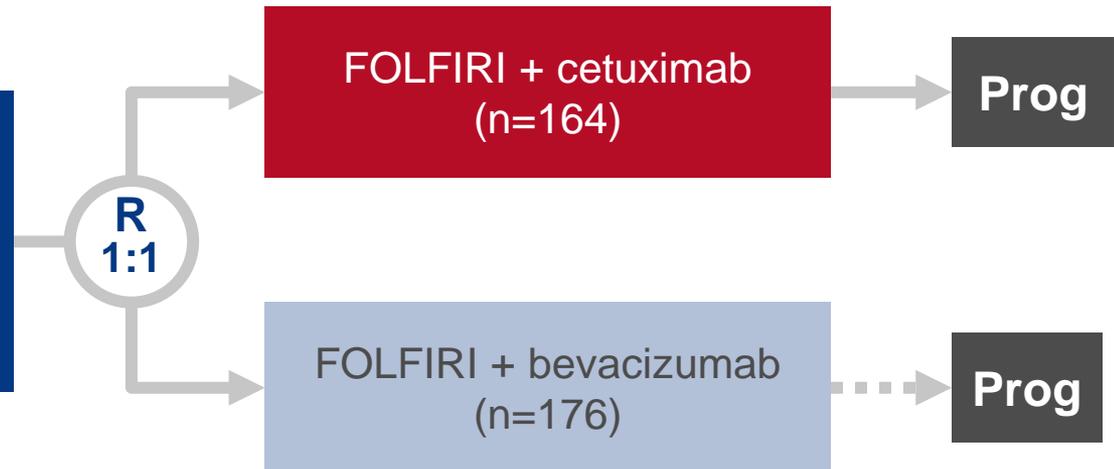
457O: MiR-31-3p est un biomarqueur prédictif de la réponse au cetuximab dans l'étude FIRE3 – Laurent-Puig et al

Objectif

- Etudier si l'expression de MiR-31-3p peut prédire l'efficacité du cetuximab sur la survie chez les patients avec CCRm RAS sauvage (wt)

Critères d'inclusion

- CCRm RAS sauvage
 - ECOG PS 0–2
- (n=340)



CRITÈRE PRINCIPAL

- SSP, SG

CRITÈRES SECONDAIRES

- TR, durée de réponse, réduction tumorale précoce, prédiction de la réponse par expression de miR-31-3p

Expression de miR-31-3p

- L'expression de MiR-31-3p était mesurée par RT-PCR après extraction à partir de 370 échantillons RAS wt inclus en paraffine
 - Les patients ont été divisés entre expression « faible » ou « élevée » selon des seuils prédéfinis

457O: MiR-31-3p est un biomarqueur prédictif de la réponse au cetuximab dans l'étude FIRE3 – Laurent-Puig et al

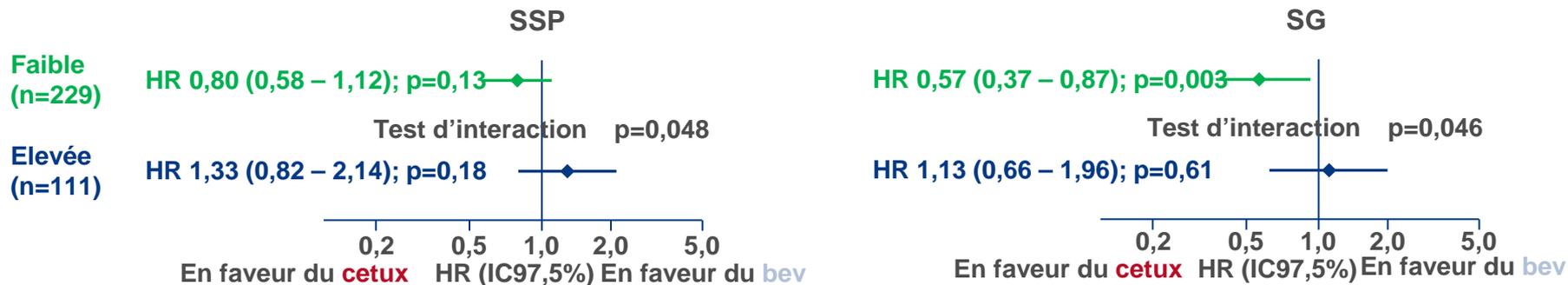
Résultats

Effet du traitement sur la SSP et la SG

- HR global (IC95%) non ajusté

	SSP	SG
ITT RAS wt	HR 0,93 (0,74 – 1,17); p=0,54	HR 0,70 (0,53 – 0,92); p=0,011
mITT	HR 0,92 (0,73 – 1,16); p=0,46	HR 0,71 (0,53 – 0,93); p=0,014

- Dans les sous groupes miR-31-3p: HR (IC97,5%) ajusté sur l'âge, le nombre de sites métastatiques et le statut BRAF



- Les taux de miR-31-3p étaient prédictifs de l'effet du traitement sur la SSP et la SG; le bénéfice du traitement par cetuximab n'a été constaté que chez les patients avec faible expression de miR-31-3p vs. patients avec expression élevée
 - Des résultats similaires ont été observés pour le TRO

457O: MiR-31-3p est un biomarqueur prédictif de la réponse au cetuximab dans l'étude FIRE3 – Laurent-Puig et al

Résultats

- Réduction tumorale précoce

– OR 2,62 (IC95% 1,58 – 4,32); $p=0,0002$

OR 4,11 (2,14 – 7,92); $p=2,4 \cdot 10^{-5}$

Test d'interaction
 $p=0,029$

OR 1,16 (0,46 – 2,92); $p=0,76$



Expression de miR-31-3p faible



Expression de miR-31-3p élevée

- Durée de réponse

– OR 2,36 (IC95% 1,43 – 3,90); $p=0,0008$

OR 6,05 (2,77 – 13,22); $p=6 \cdot 10^{-6}$

Test d'interaction
 $p=0,0006$

OR 0,84 (0,35 – 2,02); $p=0,70$



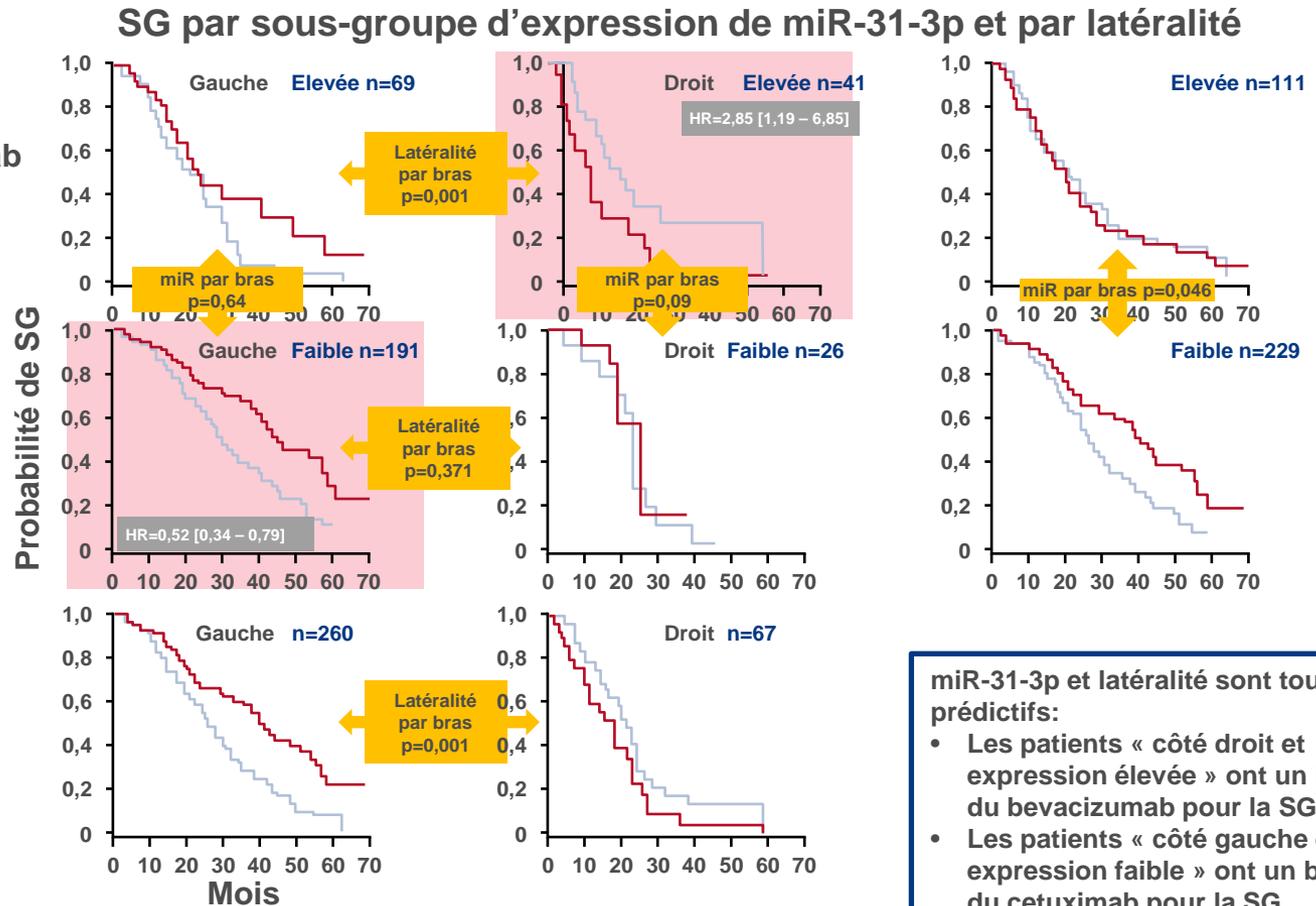
Expression de miR-31-3p faible



Expression de miR-31-3p élevée

457O: MiR-31-3p est un biomarqueur prédictif de la réponse au cetuximab dans l'étude FIRE3 – Laurent-Puig et al

Résultats



457O: MiR-31-3p est un biomarqueur prédictif de la réponse au cetuximab dans l'étude FIRE3 – Laurent-Puig et al

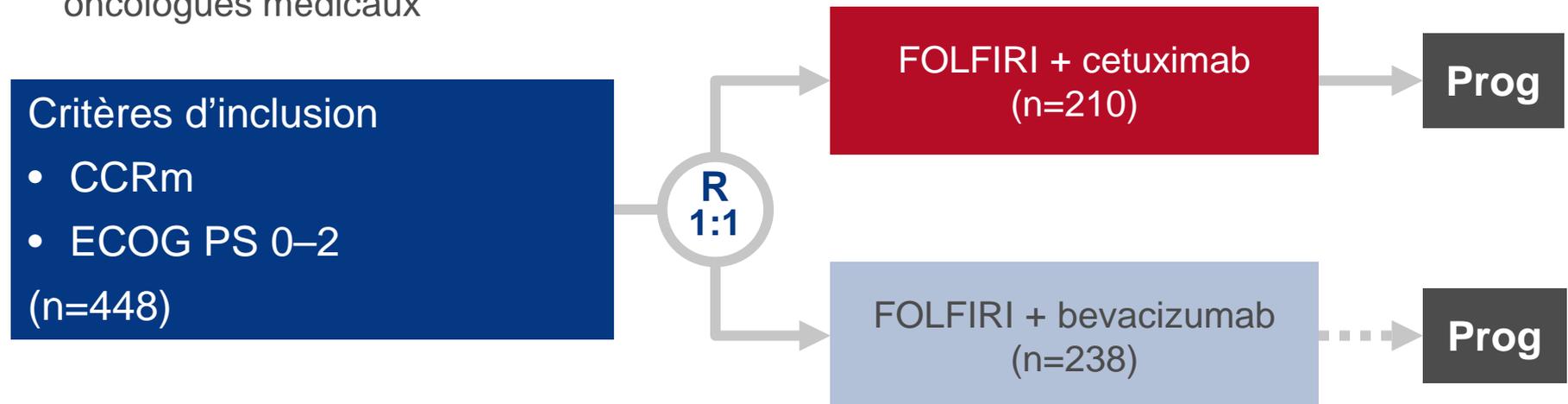
Conclusions

- L'expression de miR-31-3p peut prédire l'effet du cetuximab sur la SG, la SSP et le TRO chez les patients avec CCRm
- Le bénéfice du cetuximab observé dans l'étude FIRE-3 était limité aux patients avec faible expression de miR-31-3p
- miR-31-3p pourrait avoir une utilité clinique pour sélectionner les patients pouvant bénéficier du traitement anti-EGFR de 1^e ligne et pour identifier ceux qui, avec une faible expression de miR-31-3p, devraient avoir une meilleure réponse, permettant une résection plus fréquente

468PD: Evaluation des options de traitement chirurgical dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) – une analyse rétrospective centralisée de FIRE-3 – Neumann et al

Objectif

- Revue radiographique rétrospective centralisée des lésions tumorales en fonction des options de traitement chirurgical (\pm thermo-ablation, irradiation, etc.) en plus du traitement systémique dans l'étude FIRE-3, réalisée par 8 chirurgiens viscéraux et 3 oncologues médicaux



CRITÈRE PRINCIPAL

- SSP, SG

- L'évaluation de la résectabilité, basée sur les clichés archivés (scanner/IRM), a été réalisée à l'inclusion (avant le traitement de l'étude) et à la meilleure réponse

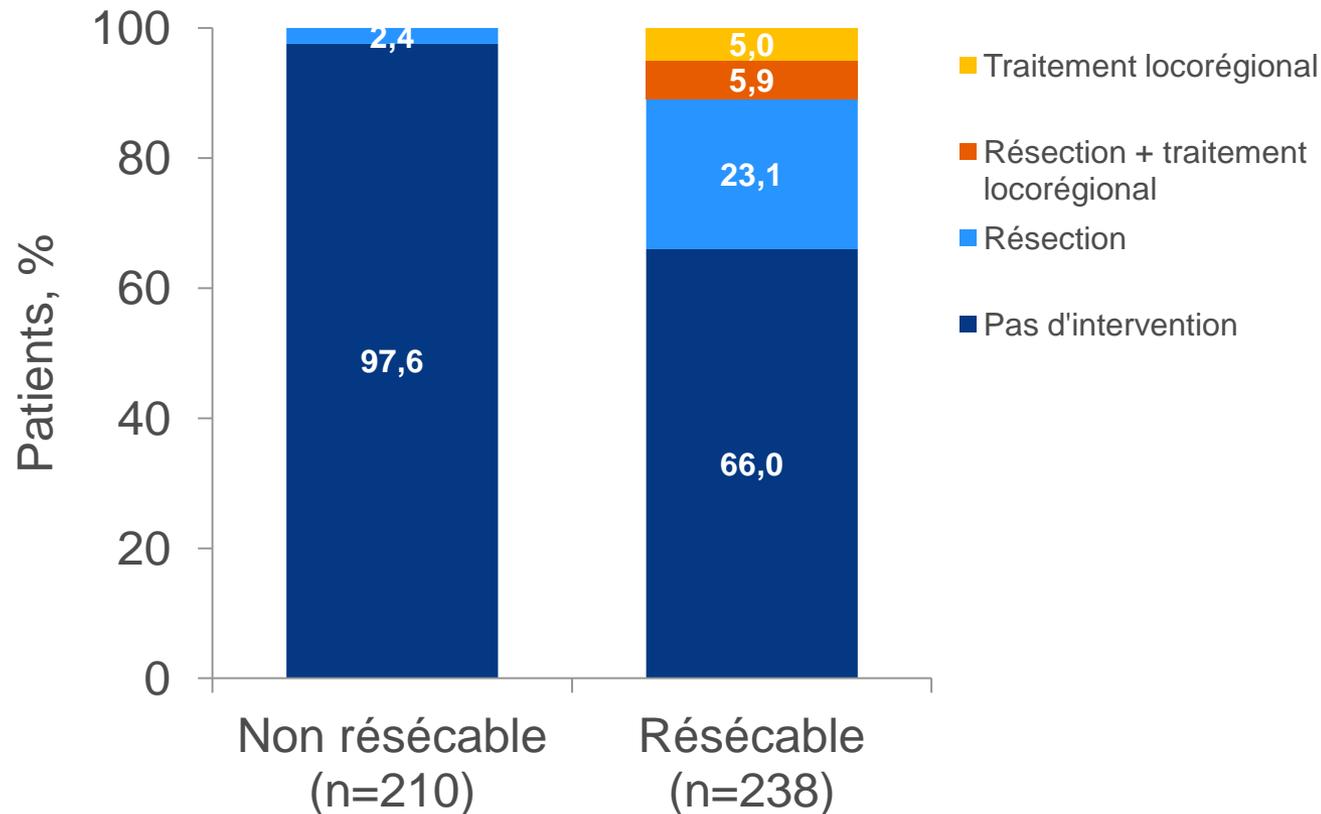
CRITÈRES SECONDAIRES

- TRO, durée de réponse, réduction tumorale précoce

468PD: Evaluation des options de traitement chirurgical dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) – une analyse rétrospective centralisée de FIRE-3 – Neumann et al

Résultats

Comparaison entre la revue des données et le traitement réellement mis en oeuvre

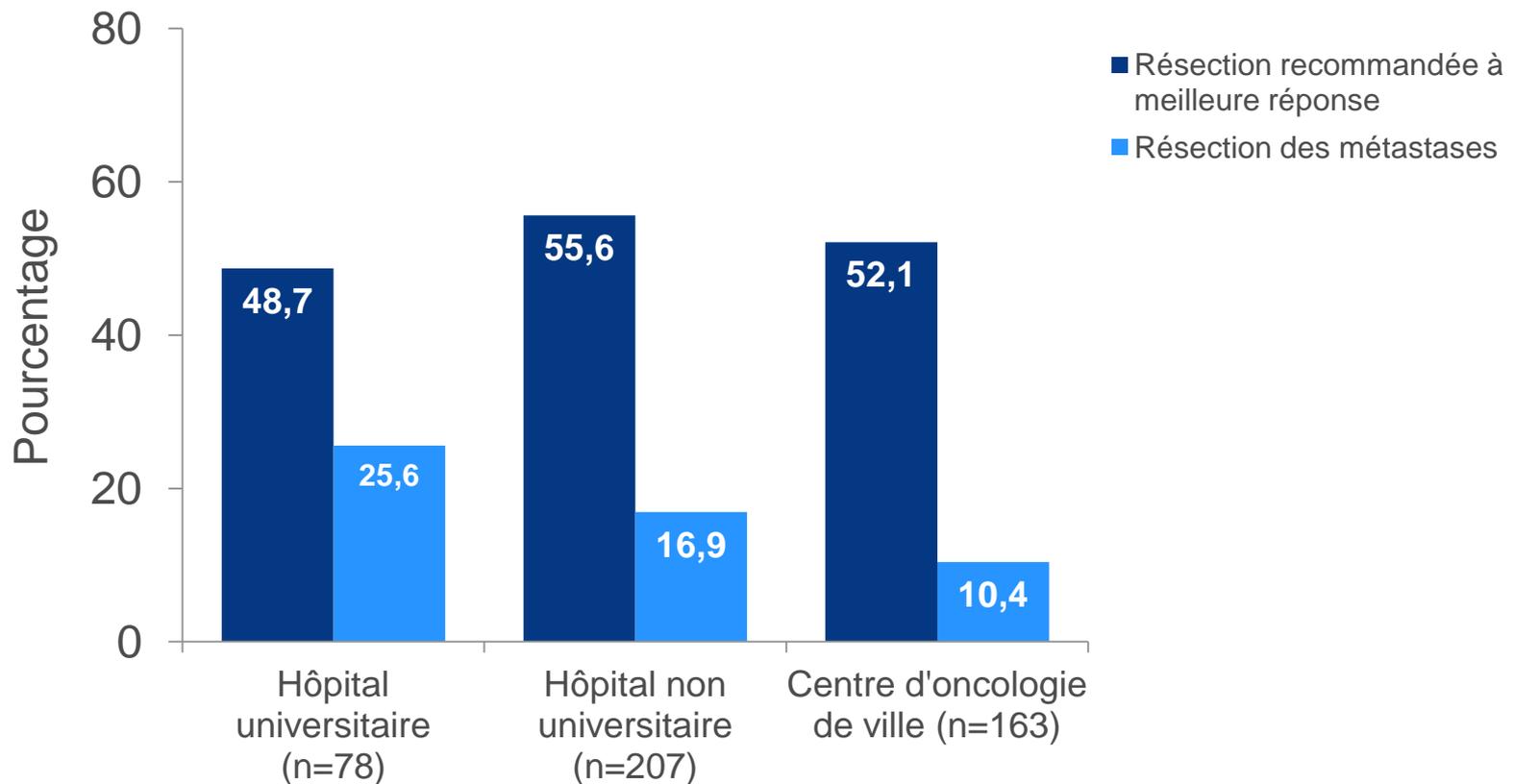


468PD: Evaluation des options de traitement chirurgical dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) – une analyse rétrospective centralisée de FIRE-3 – Neumann et al

Résultats

- Les patients étaient plus fréquemment programmés pour résection des métastases dans les hôpitaux universitaires que dans les autres centres de soin (p=0,02)

Influence du site de traitement sur la résection des métastases

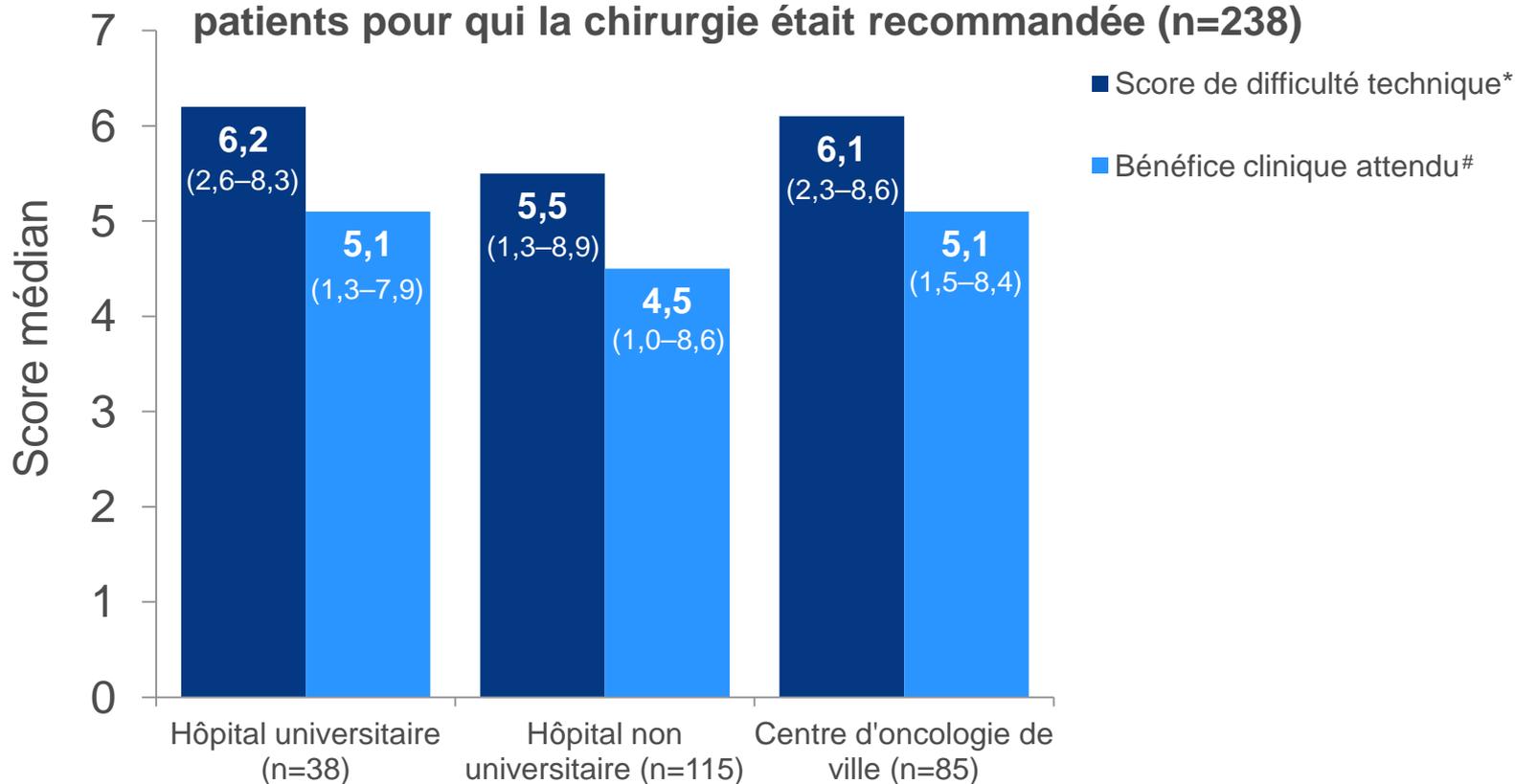


468PD: Evaluation des options de traitement chirurgical dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) – une analyse rétrospective centralisée de FIRE-3 – Neumann et al

Résultats

- Les difficultés techniques et le bénéfice clinique attendu étaient similaires dans les différents centres

Difficultés techniques et bénéfice clinique attendu à meilleure réponse chez les patients pour qui la chirurgie était recommandée (n=238)



*1=facile à 10=impossible; #1=bénéfice très important à 10=pas de bénéfice

468PD: Evaluation des options de traitement chirurgical dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) – une analyse rétrospective centralisée de FIRE-3 – Neumann et al

Conclusions

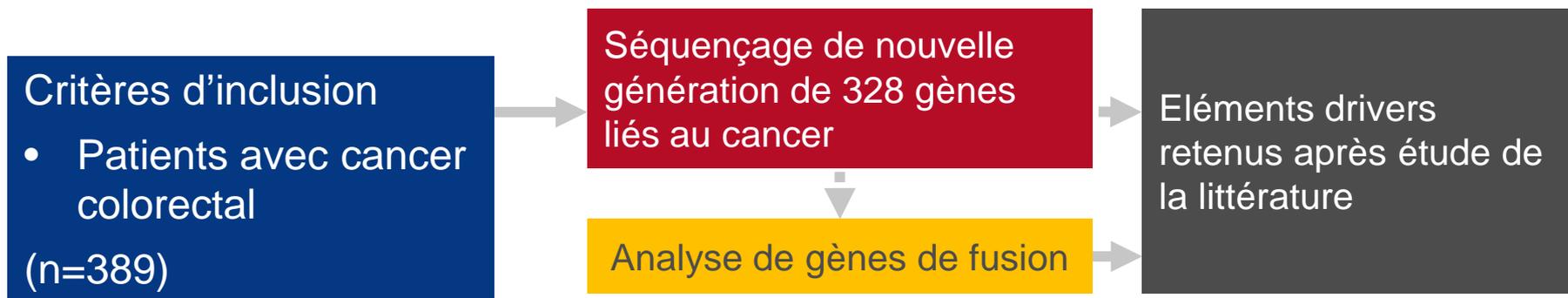
- Dans l'étude FIRE-3, les patients candidats à la chirurgie ont été plus nombreux que les patients ayant réellement subi une intervention
 - Les informations cliniques manquantes et les préférences du patient peuvent conduire à une surestimation de la résectabilité
- Il est recommandé de réaliser au cours du traitement des évaluations régulières et planifiées de la résectabilité dans des centres spécialisés

458O: Fréquence des altérations génétiques potentiellement accessibles à un traitement ciblé dans la plateforme EORTC SPECTAcOLOR

– Folprecht et al

Objectif

- Etudier si les nouvelles cibles thérapeutiques potentielles peuvent être identifiées par la plateforme de dépistage EORTC Screening Platform for Efficient Clinical Trial Access (SPECTAcolor)



CRITÈRE PRINCIPAL

- Identification de cibles génomiques rares

458O: Fréquence des altérations génétiques potentiellement accessibles à un traitement ciblé dans la plateforme EORTC SPECTAcolor – Folprecht et al

Résultats

Mutations les plus fréquemment observées

Mutation,%	MSS (n=370)			MSI-H (n=19)	
	Total	Gauche	Droit	Total	p (localisation)
APC	77,8	80,8	73,6	21,1	0,20
TP53	72,2	76,5	62,3	52,6	0,017
KRAS	47,8	45,5	53,8	42,1	0,35
PIK3CA	17,6	14,1	25,5	47,4	0,029
FBXW7	11,1	12,2	8,5	36,8	0,53
BRAF	10,5	5,1	22,6	36,8	<0,0001
SOX9	8,1	6,2	13,2	21,1	0,075
SMAD4	7,6	7,1	9,4	0	0,64
ARD1A	5,1	5,5	3,8	0	0,33
NRAS	5,1	4,3	7,5	0	0,39

- Les tumeurs MSS et MSI-H étaient porteuses d'un nombre médian de mutations potentiellement drivers de 3 (range 0–16) et 8 (range 3–16) respectivement

458O: Fréquence des altérations génétiques potentiellement accessibles à un traitement ciblé dans la plateforme EORTC SPECTAcolor

– Folprecht et al

Résultats

Altérations génétiques d'intérêt

Mutations, %	MSS (n=370)			MSI-H (n=19)
	Total	Gauche	Droit	Total
BRAF	10,5	5,1	22,6	37
BRCA2	1,6	0,8	3,8	5
HER2	1,9	2,0	1,0	
TSC1				16
Amplifications				
HER2	2,5			
FGFR 1/2/3	3,5			
Fusions				
AML4/ALK	Validations en cours			
Immunochimie				
MSI-H	4,0			

458O: Fréquence des altérations génétiques potentiellement accessibles à un traitement ciblé dans la plateforme EORTC SPECTAcolor

– Folprecht et al

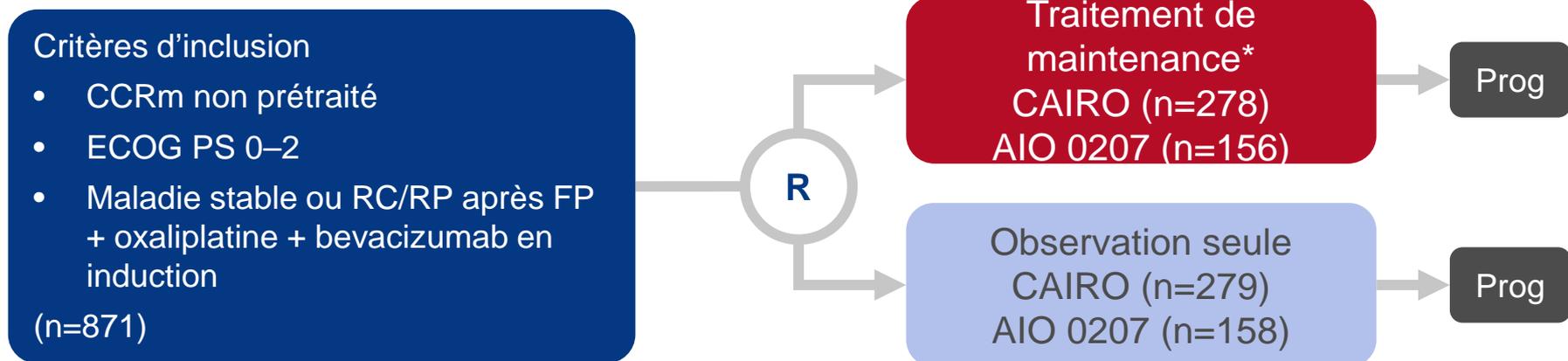
Conclusions

- Plus de 20% des patients avec CCR ont des altérations génétiques pouvant être ciblées
- Le programme SPECTA offre une plateforme utile pour identifier des altérations génomiques rares, constituant des cibles thérapeutiques potentielles

463PD: Facteurs cliniques influençant le résultat du traitement chez les patients avec CCRm traités par fluoropyrimidine et bevacizumab en maintenance vs observation: une analyse poolée des études de phase 3 CAIRO3 et AIO 0207 – Goey et al

Objectif

- Identifier sur des caractéristiques cliniques les sous-groupes qui tirent le bénéfice maximal du traitement de maintenance par fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (analyse poolée des études de phase 3 CAIRO3 et AIO 0207 [2 bras])



Méthodes

- Analyse de l'effet sur le traitement des variables suivante: sexe, âge, statut de performance, réponse au traitement d'induction, stade de la maladie; localisation de la tumeur primitive et statut de la résection, nombre de sites métastatiques, métastases synchrones vs. métachrones, LDH à la randomisation, numération plaquettaire et ACE au début de l'induction
- Analyse de SSP1[†], SSP2[‡] et SG

*Traitement de maintenance pour CAIRO3 et AIO, FP + bevacizumab et capécitabine + bevacizumab, respectivement;

[†]Délai à 1^e progression; [‡]Délai à 2^e progression après réintroduction de FP + oxaliplatine + bevacizumab

463PD: Facteurs cliniques influençant le résultat du traitement chez les patients avec CCRm traités par fluoropyrimidine et bevacizumab en maintenance vs observation: une analyse poolée des études de phase 3 CAIRO3 et AIO 0207 – Goey et al

Résultats

- Le traitement de maintenance vs. observation a montré un bénéfice hautement significatif sur:
 - SSP1 (HR 0,40 [IC95% 0,34 – 0,47])
 - SSP2 (HR 0,68 [IC95% 0,59 – 0,80])
- Le bénéfice du traitement de maintenance a été constaté dans tous les sous-groupes étudiés
- Les résultats de SG ont montré une hétérogénéité marquée entre les 2 études (HR 0,90 [IC95% 0,76 – 1,05])
- Les patients avec numération plaquettaire élevée ($>400 \times 10^9/L$) au début du traitement d'induction ont présenté un bénéfice significativement plus important vs. observation pour la SSP1 et la SSP2
 - Les tests de l'interaction étaient $p < 0,05$

463PD: Facteurs cliniques influençant le résultat du traitement chez les patients avec CCRm traités par fluoropyrimidine et bevacizumab en maintenance vs observation: une analyse poolée des études de phase 3 CAIRO3 et AIO 0207 – Goey et al

Conclusions

- **Ces résultats indiquent qu'en 1^e ligne du CCRm, le traitement de maintenance par fluoropyrimidine + bevacizumab apporte un bénéfice significatif par rapport à l'observation seule**
- **Tous les sous-groupes de patients ont présenté ce bénéfice avec le traitement de maintenance par rapport à l'observation seule**
- **La réponse des patients à la maintenance par fluoropyrimidine + bevacizumab pourrait être prédite par la numération plaquettaire au début de l'induction**

LBA23: Une nouvelle approche par test immunologique épigénétique pour établir le profil des nucléosomes circulants pour la détection du CCR

– Herzog et al

Objectif

- Evaluer la combinaison du score sanguin Nu.Q™ et du score numérique FIT comme approche de sélection des FIT positifs dans une population à risque moyen

Critères d'inclusion

- FIT+ confirmation du diagnostic par coloscopie*
(n=1907)

*Patients divisés en 3 groupes selon les résultats de la coloscopie: CCR, adénome et absence d'anomalie

Analyse d'échantillons de 10 µL de sérum (Test Nu.Q™ ELISA)

Algorithme LDA pour identifier les individus sans cancer

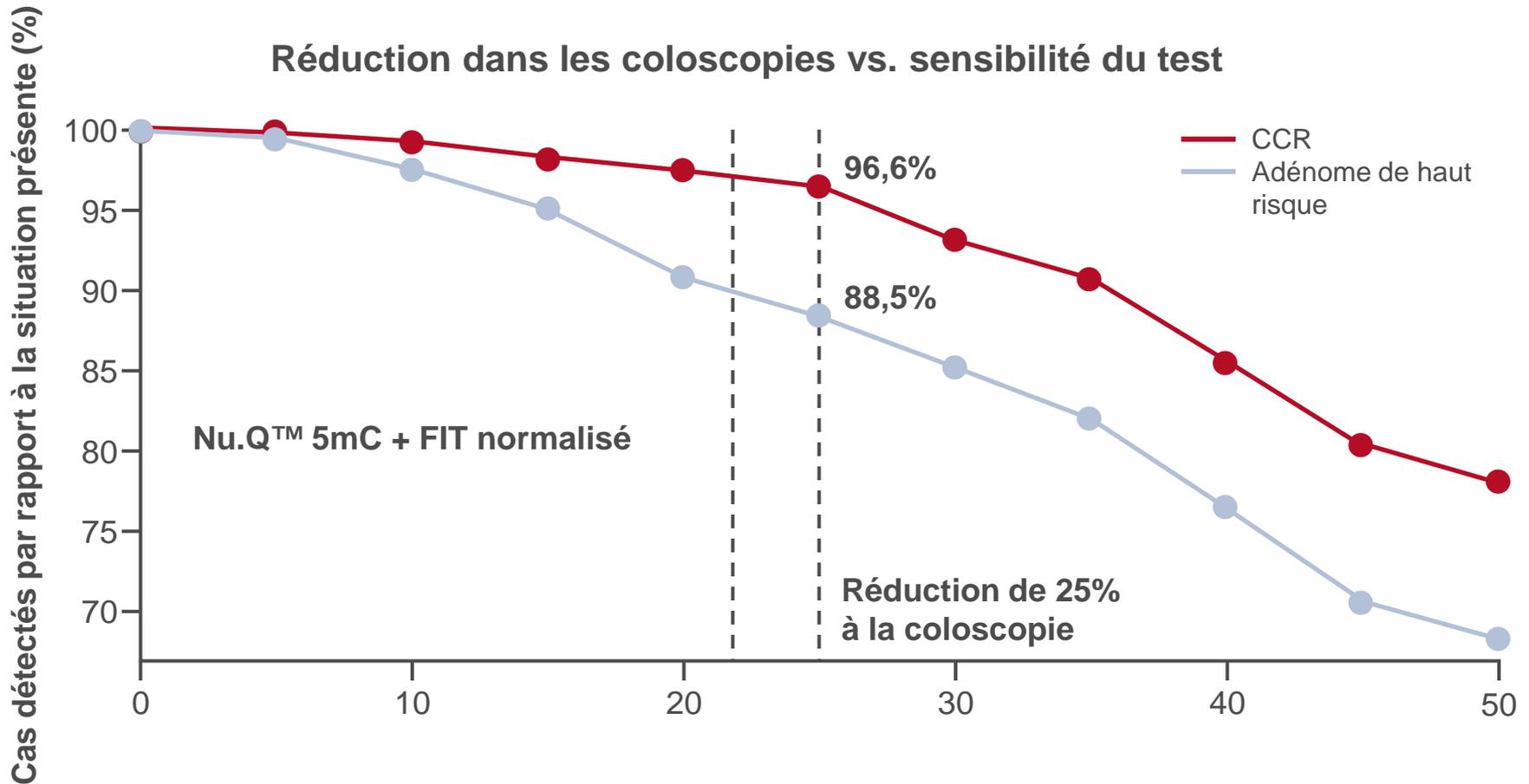
Critère principal

- Identifier les individus avec adénome de faible risque ou coloscopie normale

LBA23: Une nouvelle approche par test immunologique épigénétique pour établir le profil des nucléosomes circulants pour la détection du CCR

– Herzog et al

Résultats

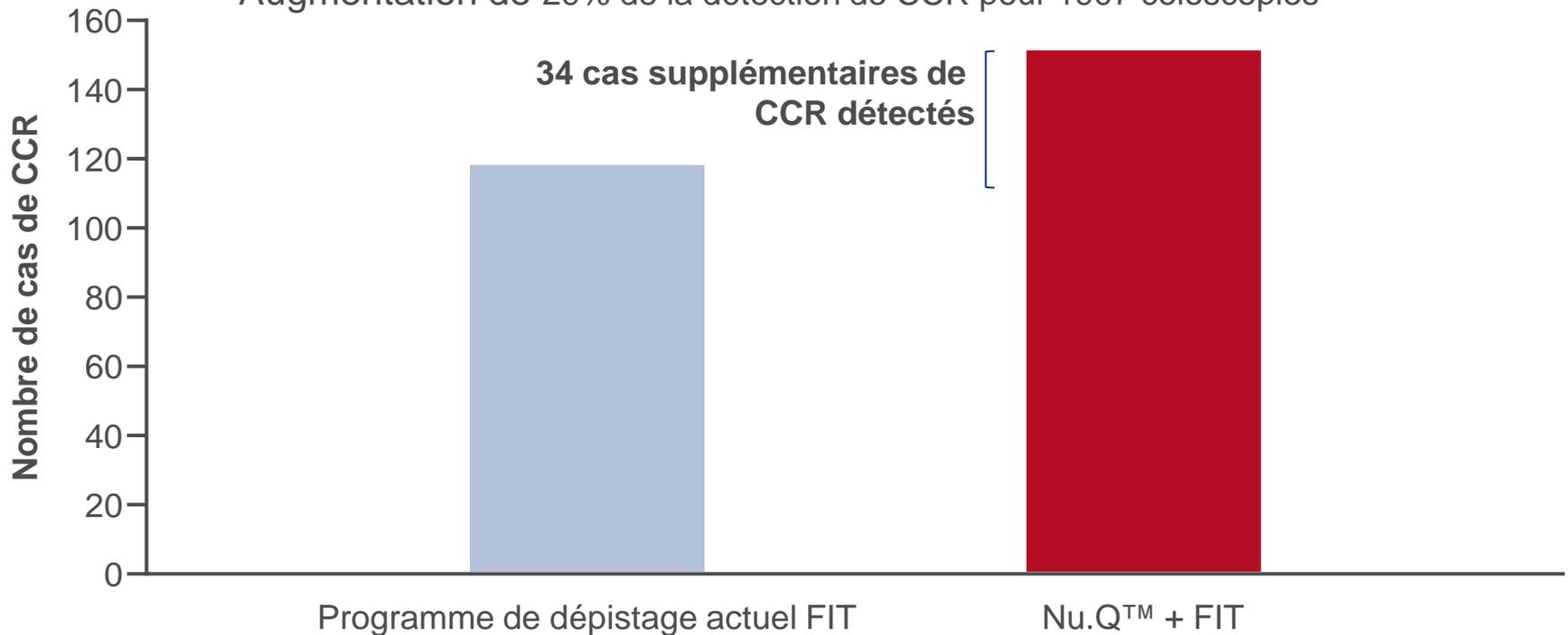


LBA23: Une nouvelle approche par test immunologique épigénétique pour établir le profil des nucléosomes circulants pour la détection du CCR

– Herzog et al

Résultats

Augmentation potentielle dans la sensibilité du programme
Augmentation de 29% de la détection de CCR pour 1907 coloscopies



LBA23: Une nouvelle approche par test immunologique épigénétique pour établir le profil des nucléosomes circulants pour la détection du CCR

– Herzog et al

Conclusions

- **Le test sanguin Nu.QTM (ajusté sur l'âge) en association avec le score FIT peut être utilisé pour diminuer le nombre de coloscopies de dépistage inutiles chez les individus FIT+ avec une diminution minimale de la détection des cancers**
- **Ces résultats montrent que le test pourrait réduire le nombre de coloscopies inutiles et réduire la pression sur la capacité de réalisation des coloscopies, ou identifier plus de cancers en augmentant le nombre de sujets dépistés**

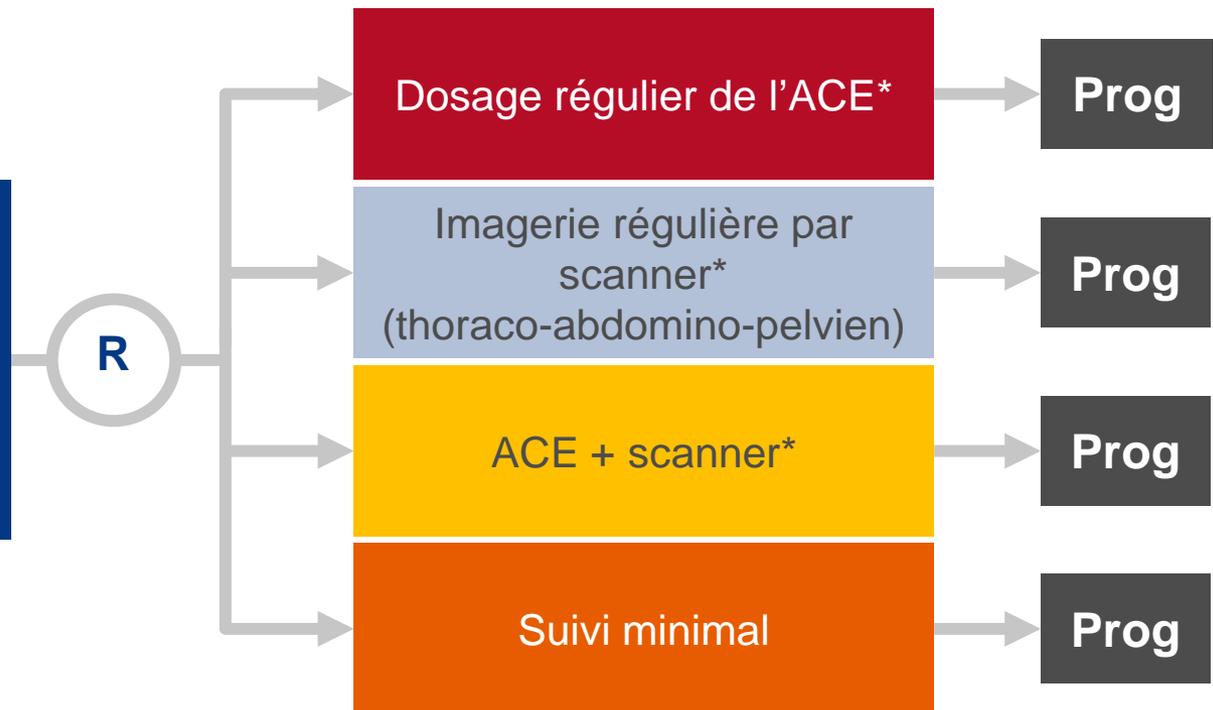
453O: Utilisation de l'ACE et du scanner pour le dépistage des rechutes de cancer colorectal : résultats à 6-12 ans de l'étude randomisée contrôlée FACS – Pugh et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du panitumumab associé au dabrafenib et/ou trametinib dans les CCRm mutés BRAF avec analyse de biomarqueurs

Critères d'inclusion

- CCR de stade I-III traité avec intention curative
- Résection R0 (n=1202)



CRITÈRE PRINCIPAL

- Traitement chirurgical de la rechute avec intention curative

*Groupés dans le « suivi intensif »

CRITÈRES SECONDAIRES

- SG

Note: basé sur des données d'abstracts uniquement
Pugh SA et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 453O

453O: Utilisation de l'ACE et du scanner pour le dépistage des rechutes de cancer colorectal : résultats à 6-12 ans de l'étude randomisée contrôlée FACS – Pugh et al

Résultats

	Suivi intensif	Suivi minimal	p
Identification des rechutes éligibles à un traitement curatif, n/N (%)	68/901 (7,5)	8/301 (2,7)	0,003
SG chez tous les patients			0,45
Patients toujours en vie, n/N (%)	43/901 (4,8)	7/301 (2,3)	0,07
Identification des rechutes éligibles à un traitement curatif selon la localisation de la tumeur primitive, n/N (%)			
Rectum	27/275 (9,8)	6/87 (6,9)	0,41
Colon gauche	24/327 (7,3)	1/108 (0,9)	0,01
Colon droit	14/282 (5,0)	0/104 (0)	0,02
SG dans les tumeurs du colon gauche, années	4,4	3,1	0,03

Note: basé sur des données d'abstracts uniquement
Pugh SA et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 453O

453O: Utilisation de l'ACE et du scanner pour le dépistage des rechutes de cancer colorectal : résultats à 6-12 ans de l'étude randomisée contrôlée FACS – Pugh et al

Conclusions

- **Le dépistage des rechutes éligibles à un traitement curatif a été augmenté par le suivi intensif, mais ceci n'était le cas que pour les tumeurs du colon**
- **Les patients avec rechute d'une tumeur du colon gauche semblent avoir un avantage de survie**

Note: basé sur des données d'abstracts uniquement
Pugh SA et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 453O

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

Objectif

- Evaluer à partir des données des études FIRE-3 et CRYSTAL si la localisation de la tumeur primitive (gauche vs. droit)* a une valeur pronostique et prédictive chez les patients avec CCRm et si ce paramètre change les options thérapeutiques

Méthodologie des études

FIRE-3

Critères d'inclusion

- CCRm non prétraité KRAS wt (exon 2) (n=592)

R

Cetuximab + FOLFIRI
(n=157 gauche;
n=38 droit)

Bevacizumab + FOLFIRI
(n=149 gauche;
n=50 droit)

CRYSTAL

Critères d'inclusion

- CCRm non prétraité exprimant EGFR
 - RAS wt
 - ECOG PS ≤ 2
- (n=367)

R

Cetuximab + FOLFIRI
(n=142 gauche;
n=33 droit)

FOLFIRI
(n=138 gauche;
n=51 droit)

CRITÈRES PRINCIPAUX

- SSP, SG, TRO

Gauche défini comme tumeur de l'angle splénique, colon descendant, colon sigmoïde ou rectum; droit défini par tumeur de l'appendice, caecum, colon ascendant, angle droit et colon transverse

Session spéciale présidée par J. Taberero et F. Ciardiello
Présentations de V. Heinemann (FIRE-3) et E. Van Cutsem (CRYSTAL)

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

Résultats

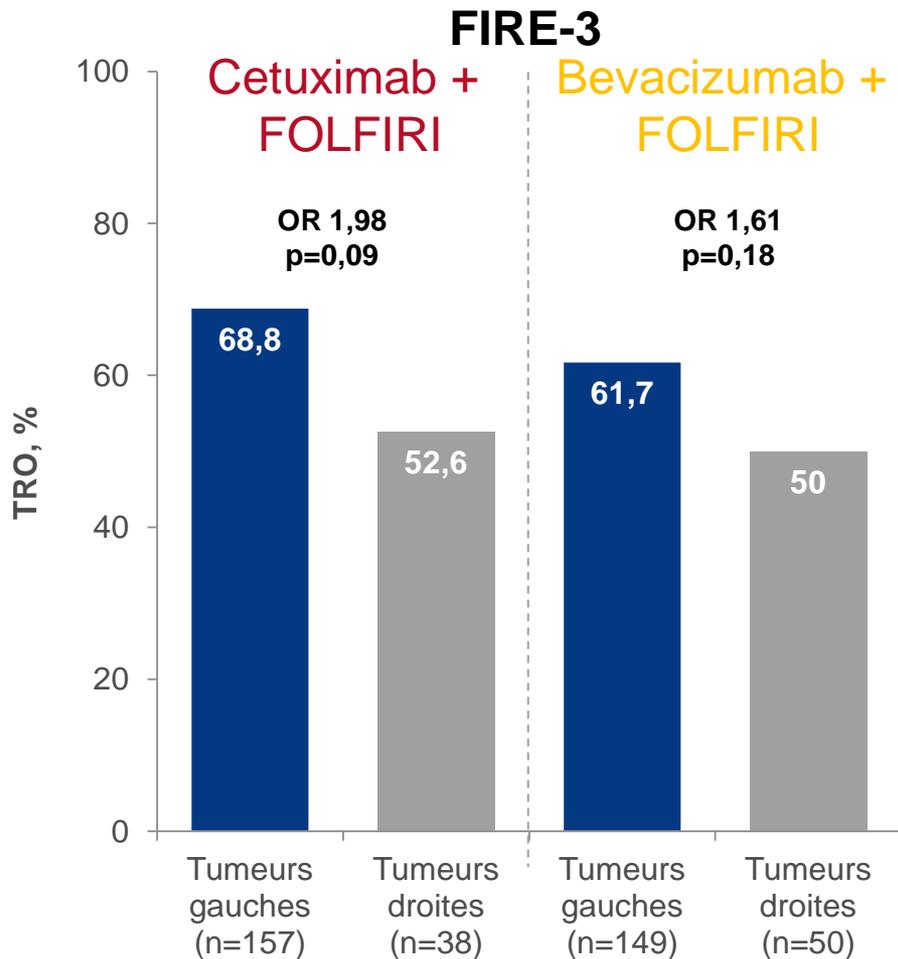
FIRE-3

CRYSTAL

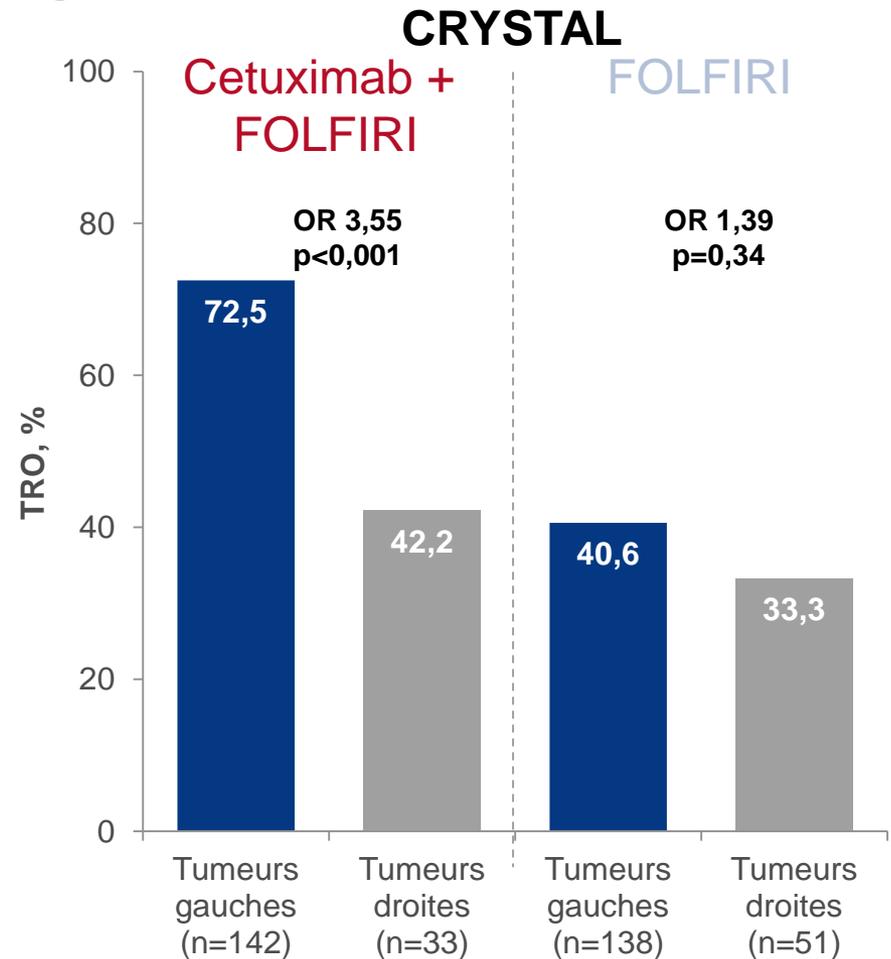
Paramètre	Cetuximab + FOLFIRI		Bevacizumab + FOLFIRI		Cetuximab + FOLFIRI		FOLFIRI	
	gauche (n=157)	droit (n=38)	gauche (n=149)	droit (n=50)	gauche (n=142)	droit (n=33)	gauche (n=138)	droit (n=51)
SSPm								
Mois	10,7	7,6	10,7	9,0	12,0	8,1	8,9	7,1
HR (IC95%)	2,00 (1,36 – 2,93)		1,38 (0,99 – 1,94)		1,77 (1,08 – 2,91)		1,54 (0,96 – 2,46)	
p	<0,001		0.06		0,02		0,07	
SGm								
Mois	38,3	18,3	28,0	23,0	28,7	18,5	21,7	15,0
HR (IC95%)	2,84 (1,86 – 4,33)		1,48 (1,02 – 2,16)		1,93 (1,24 – 2,99)		1,35 (0,93 – 1,97)	
p	<0,0001		0,04		0,003		0,11	

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

Résultats



TRO



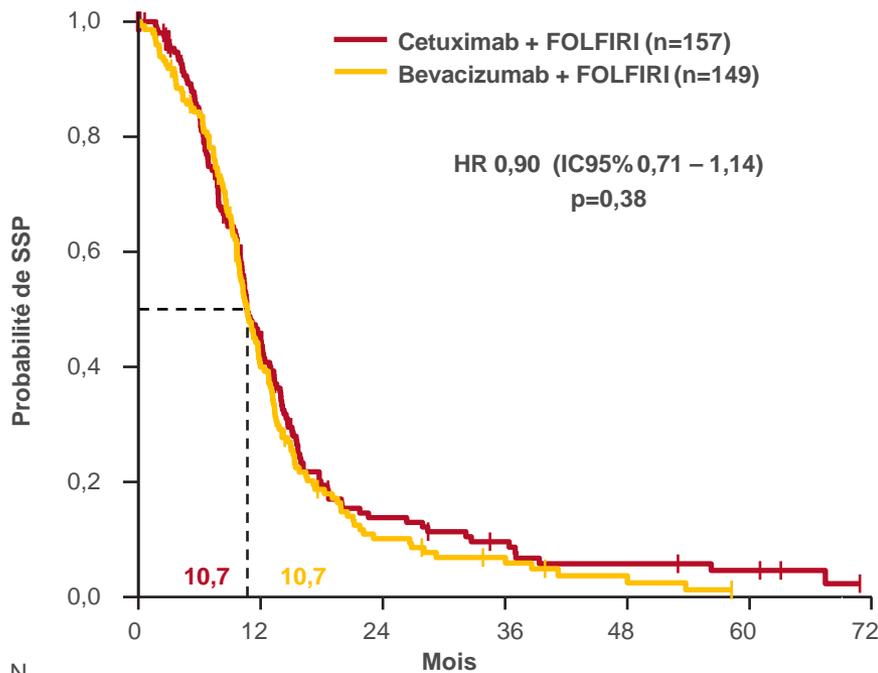
Session spéciale présidée par J. Tabernero et F. Ciardiello
Présentations de V. Heinemann (FIRE-3) et E. Van Cutsem (CRYSTAL)

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

Résultats

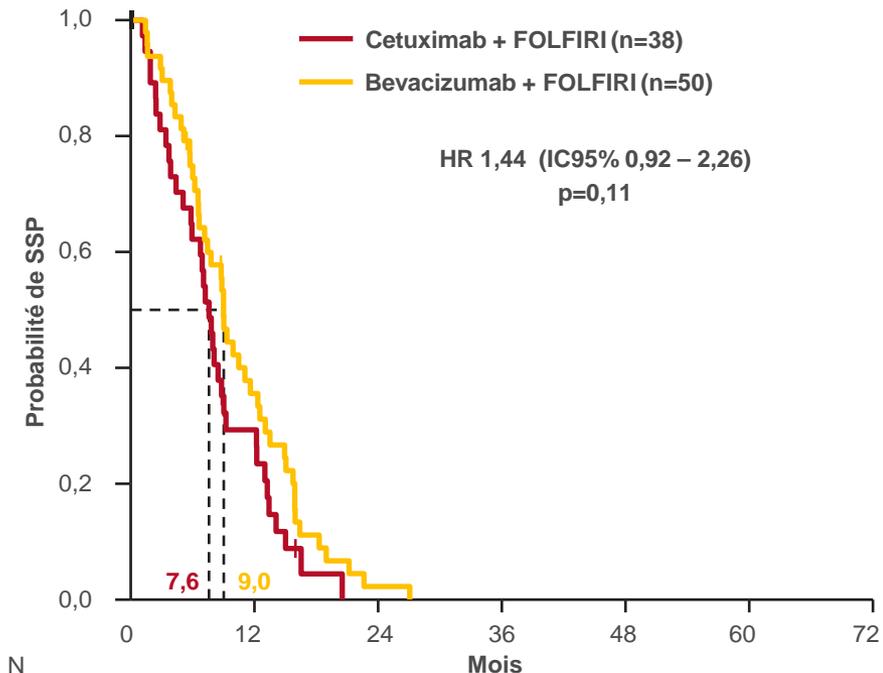
FIRE-3: SSP

Tumeurs gauches



N	0	12	24	36	48	60	72
Cet + FOLFIRI	157	60	17	10	6	4	0
Bev + FOLFIRI	149	56	13	7	2	0	0

Tumeurs droites



N	0	12	24	36	48	60	72
Cet + FOLFIRI	38	10	0	0	0	0	0
Bev + FOLFIRI	50	16	1	0	0	0	0

Valeur p de l'interaction: 0,09

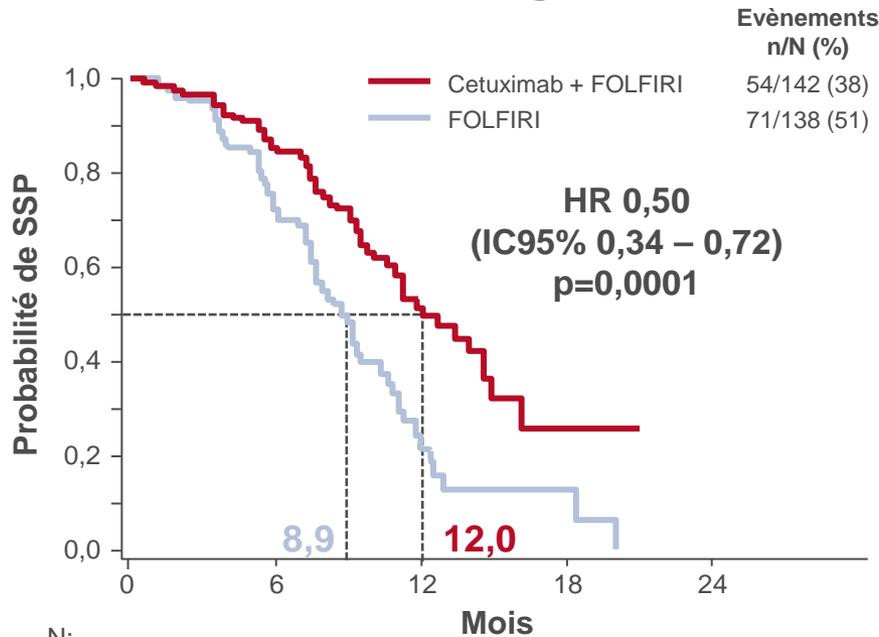
Session spéciale présidée par J. Tabernero et F. Ciardiello
Présentations de V. Heinemann (FIRE-3) et E. Van Cutsem (CRYSTAL)

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

Résultats

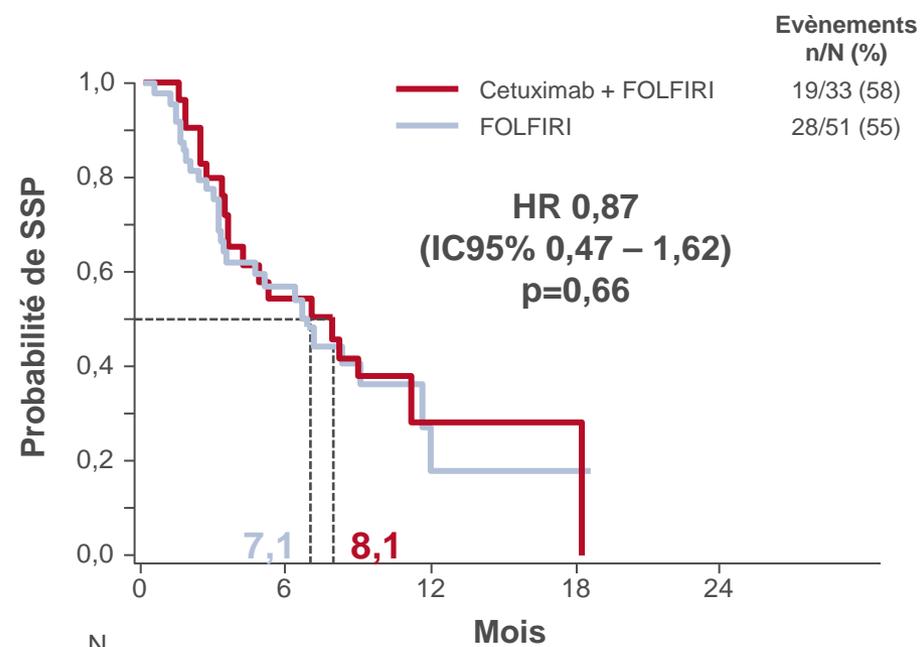
CRYSTAL: SSP

Tumeurs gauches



N:	0	6	12	18	24
Cet + FOLFIRI	142	99	28	3	0
FOLFIRI	138	73	8	2	0

Tumeurs droites



N:	0	6	12	18	24
Cet + FOLFIRI	33	13	3	1	0
FOLFIRI	51	19	3	1	0

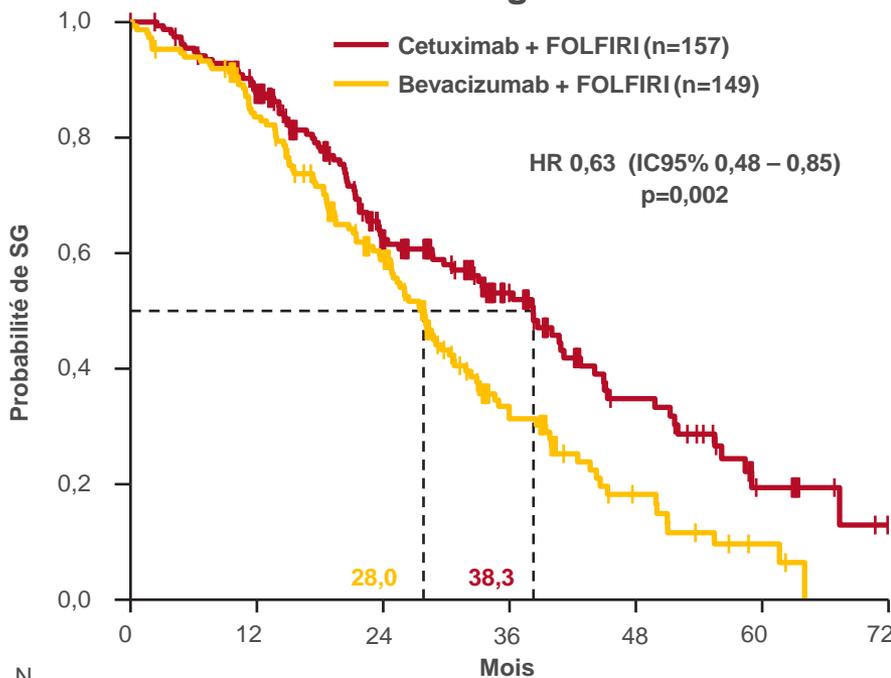
Valeur p de l'interaction : 0,11

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

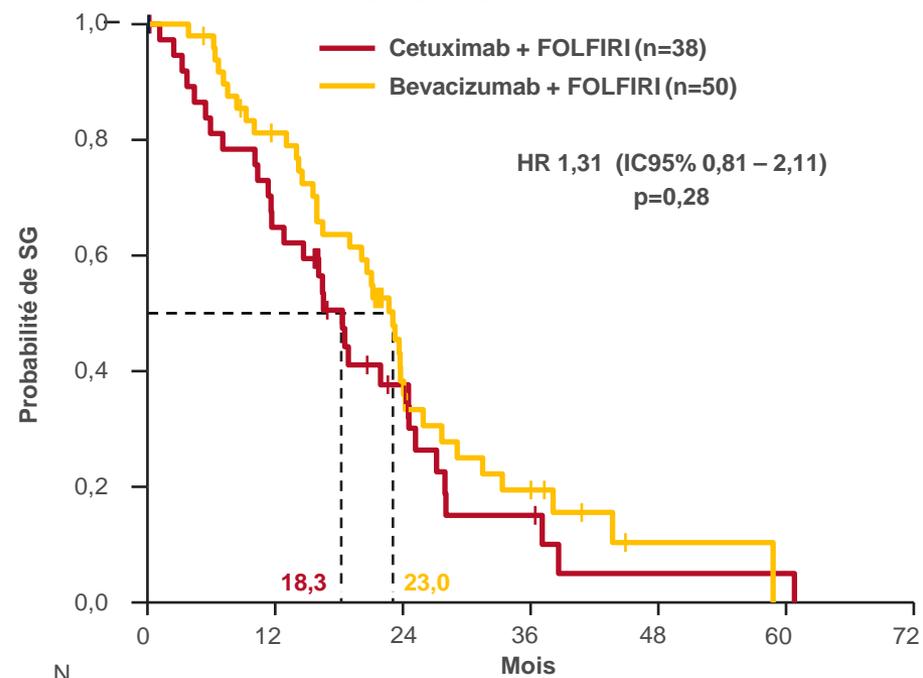
Résultats

FIRE-3: SG

Tumeurs gauches



Tumeurs droites



N
Cet +
FOLFIRI
Bev +
FOLFIRI

N	157	131	77	38	23	6	0
Cet + FOLFIRI	157	131	77	38	23	6	0
Bev + FOLFIRI	149	120	76	31	11	3	0

N
Cet +
FOLFIRI
Bev +
FOLFIRI

N	38	24	10	4	1	1	0
Cet + FOLFIRI	38	24	10	4	1	1	0
Bev + FOLFIRI	50	37	16	7	1	0	0

Valeur p de l'interaction: 0,009

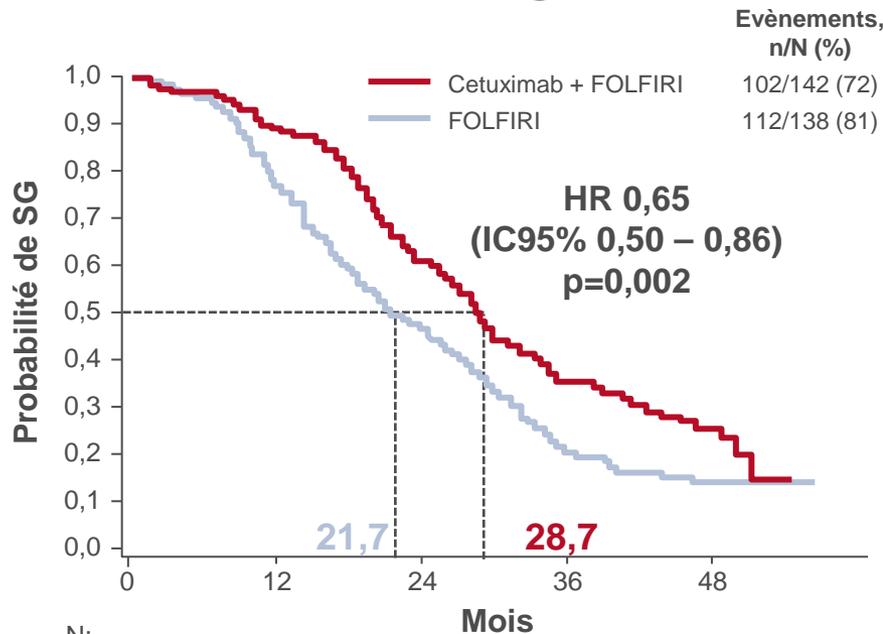
Session spéciale présidée par J. Tabernero et F. Ciardiello
Présentations de V. Heinemann (FIRE-3) et E. Van Cutsem (CRYSTAL)

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

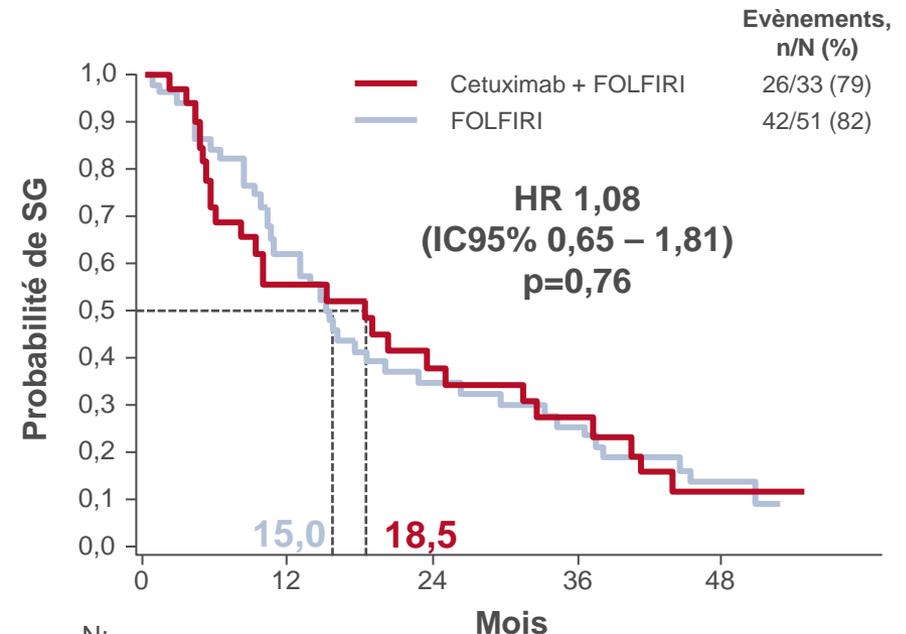
Résultats

CRYSTAL: SG

Tumeurs gauches



Tumeurs droites



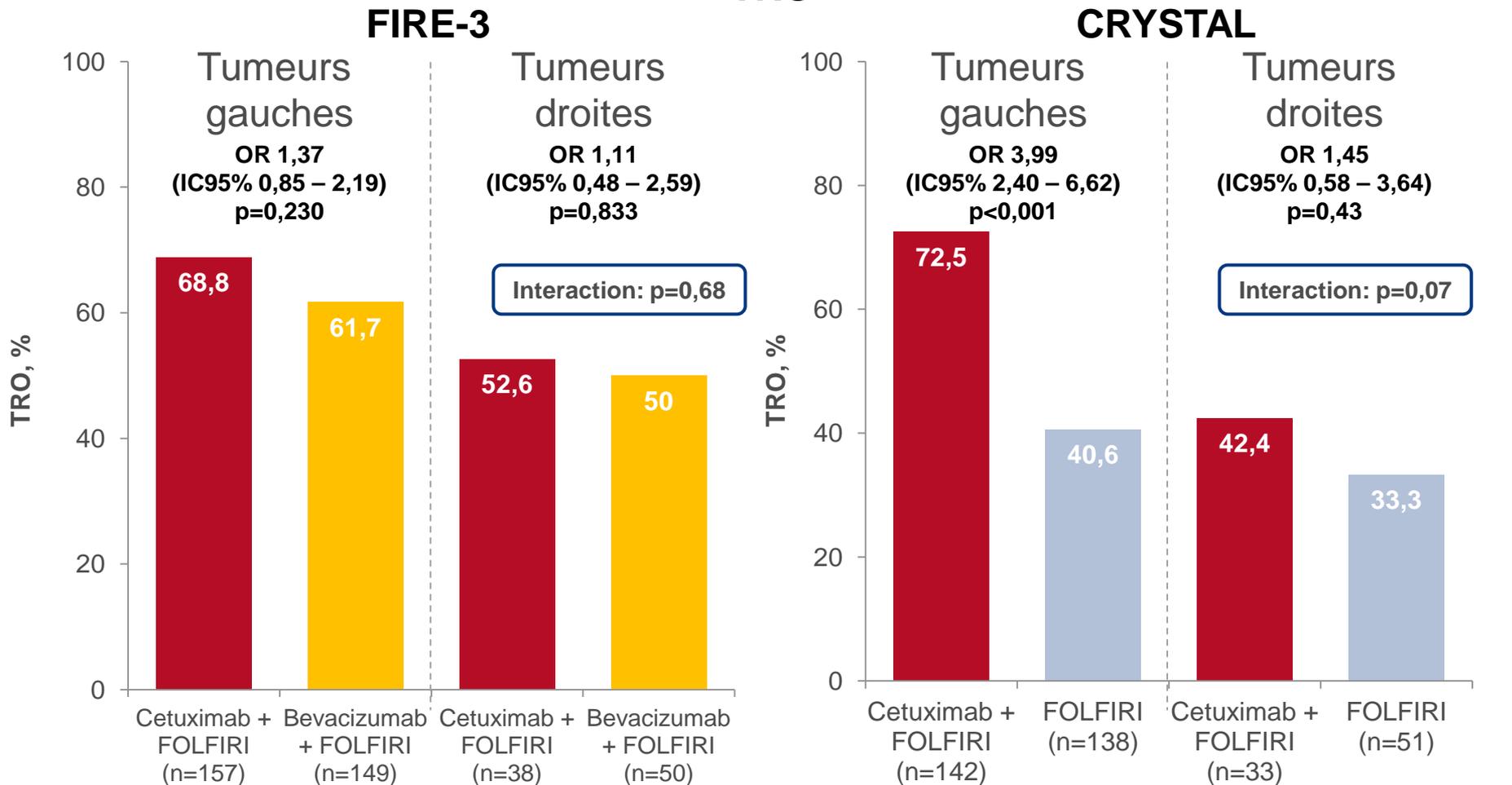
N:	0	12	24	36	48
Cet + FOLFIRI	142	123	83	47	14
FOLFIRI	138	104	63	27	7

N:	0	12	24	36	48
Cet + FOLFIRI	33	16	11	7	1
FOLFIRI	51	31	16	11	3

Valeur p de l'interaction: 0,17

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

Résultats



Session spéciale présidée par J. Taberero et F. Ciardiello
Présentations de V. Heinemann (FIRE-3) et E. Van Cutsem (CRYSTAL)

Cancer du colon métastatique droit ou gauche: la localisation change-t-elle le traitement?

Conclusions

- Les patients avec une tumeur localisée à gauche ont un meilleur pronostic que ceux ayant une tumeur localisée à droite
- Les patients avec tumeur gauche ont tiré un plus grand bénéfice de cetuximab + FOLFIRI que de bevacizumab + FOLFIRI dans l'étude FIRE-3
 - Les patients avec tumeur droite pourraient bénéficier du bevacizumab + FOLFIRI bien que les résultats soient seulement numériquement supérieurs
- Les patients avec tumeur gauche ont tiré un plus grand bénéfice de l'ajout de cetuximab à la 1^e ligne de FOLFIRI que ceux avec tumeur droite dans l'étude CRYSTAL
- Tous les nouveaux essais devraient stratifier sur la localisation (droit vs. gauche)
- Les données sont assez robustes si les seuls résultats des traitements de 1^e ligne sont pris en compte
- Cependant, des essais cliniques prospectifs utilisant une méthodologie séquentielle, basés sur la clinique, la localisation et les caractéristiques moléculaires sont nécessaires si toutes les séquences de traitement sont prises en compte

CANCER DU COLON: TRAITEMENT ADJUVANT

459O: Altérations d'ERBB2: un nouveau biomarqueur pronostique pour le cancer du colon de stade III dans un essai de FOLFOX en adjuvant (PETACC8) – Laurent-Puig et al

Objectif

- Evaluer la fréquence et l'impact pronostique des altérations d'ERBB2 chez les patients avec cancer du colon de stade III

Cancer du colon de stade III, réséqué avec intention curative traité par FOLFOX +/- cetuximab (12 cycles) (n=2043)

Echantillons de tissu pour séquençage de nouvelle génération (NGS) (n=1795)

Echantillons de tissu pour immunohistochimie* (IHC) et FISH** (n=1804)

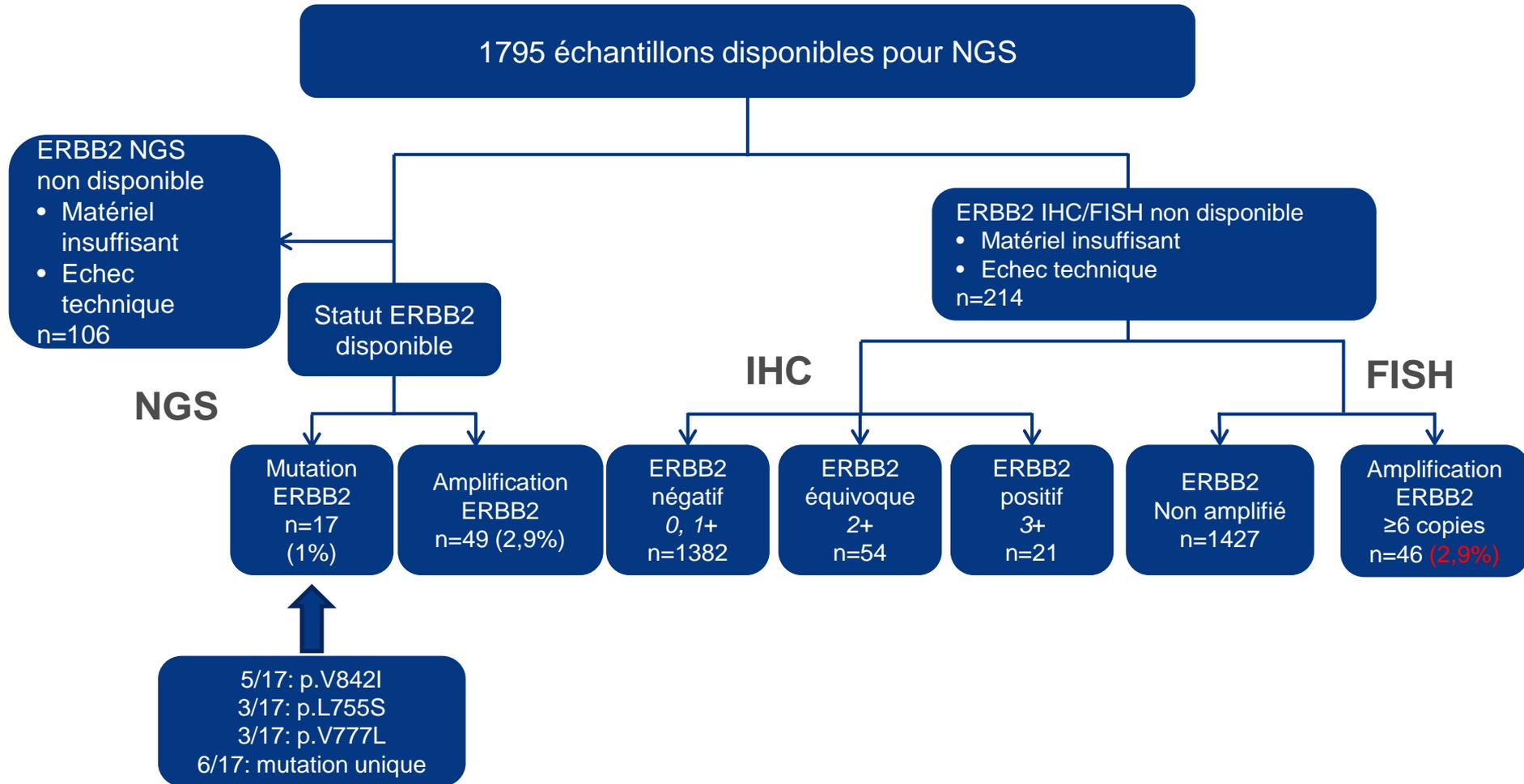
CRITÈRE PRINCIPAL

- Identification des altérations d'ERBB2 (i.e. mutation exons 19–21/amplification)

*Anticorps polyclonal HER2 clone 4B5, Ventana Roche

**Kit zytolight SPEC ERBB2/CEN17 dual colour.

459O: Altérations d'ERBB2: un nouveau biomarqueur pronostique pour le cancer du colon de stade III dans un essai de FOLFOX en adjuvant (PETACC8) – Laurent-Puig et al

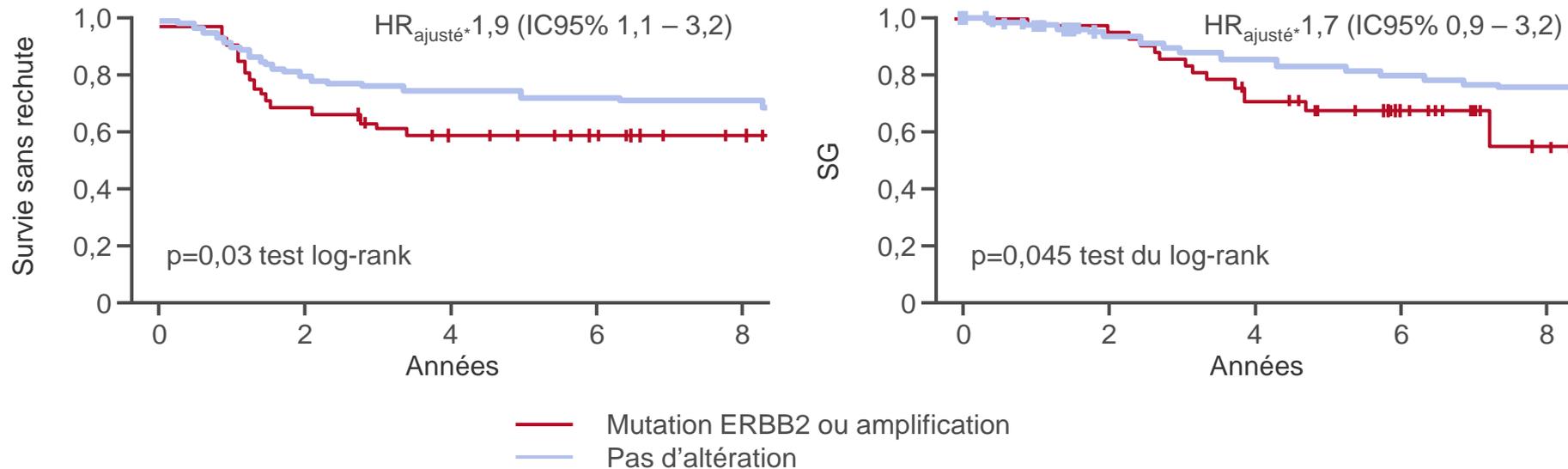


Une mutation et une amplification ont été observées dans 2 cas, avec altération de ERBB2 dans 64 cas (3,8%). Dans le groupe KRAS sauvage, 42 altérations (5,6%) de ERBB2 ont été rapportées

459O: Altérations d'ERBB2: un nouveau biomarqueur pronostique pour le cancer du colon de stade III dans un essai de FOLFOX en adjuvant (PETACC8) – Laurent-Puig et al

Résultats

- La survie sans récurrence et la SG ont été évaluées selon le statut ERBB2, en utilisant les données d'amplification issues à la fois de NGS et FISH (en cas de concordance) et les données de mutation du NGS



*Résultats ajustés selon le statut RAS, le grade histologique, l'existence d'une perforation ou occlusion, le stade pN et pT, l'âge, la localisation de la tumeur, l'invasion vasculaire et lymphatique, le bras de traitement

459O: Altérations d'ERBB2: un nouveau biomarqueur pronostique pour le cancer du colon de stade III dans un essai de FOLFOX en adjuvant (PETACC8) – Laurent-Puig et al

Conclusions

- **Dans cette analyse, les altérations de ERBB2 étaient présentes chez 3,9% des patients avec cancer du colon de stade III**
 - **Les altérations de ERBB2 étaient plus fréquentes chez les patients avec génotype KRAS sauvage que chez les patients avec génotype KRAS muté**
- **Les résultats de NGS et FISH ont montré une bonne corrélation pour la détection de ≥ 6 copies de ERBB2**
- **Selon ces données, ERBB2 peut être considéré comme un mauvais indicateur pronostique dans le cancer colorectal**

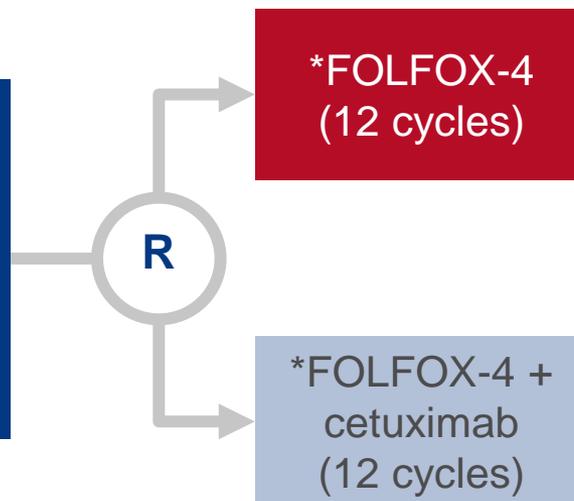
461O: FOLFOX+ cetuximab vs FOLFOX en adjuvant chez les patients avec cancer du colon stade III, RAS et BRAF sauvages: résultats de l'étude PETACC8 – Taieb et al

Objectif

- Déterminer si les mutations NRAS et BRAF ont un impact pronostique chez les patients avec cancer du colon stade III traités par FOLFOX avec ou sans cetuximab

Critères d'inclusion

- Cancer du colon stade III totalement réséqué
- Pas d'extension métastatique (n=2559)



CRITÈRE PRINCIPAL

- SSM

CRITÈRES SECONDAIRES

- Délai de rechute, SG, valeur pronostique des mutations KRAS, NRAS, et BRAF

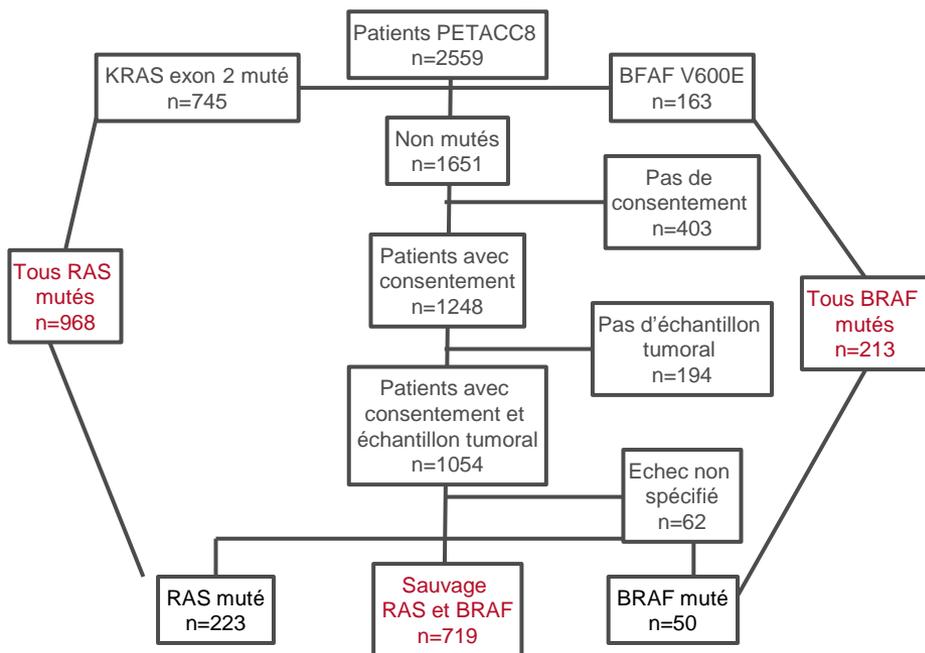
*FOLFOX-4: oxaliplatine iv sur 2 h à J1 et leucovorine calcium iv sur 2 h et fluorouracil iv en perfusion continue sur 22 h à J1 et 2, en cycles de 14 jours pour un maximum de 12 cycles

Taieb J et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 461O

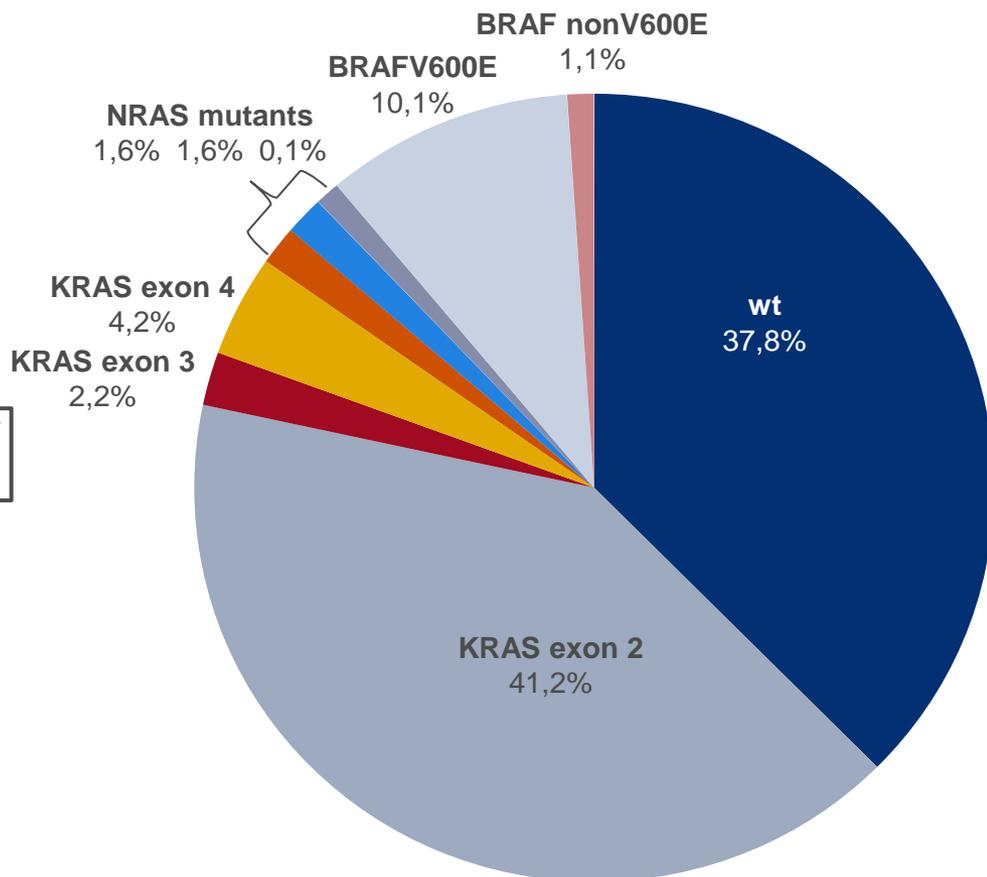
461O: FOLFOX+ cetuximab vs FOLFOX en adjuvant chez les patients avec cancer du colon stade III, RAS et BRAF sauvages: résultats de l'étude PETACC8 – Taieb et al

Résultats

Disposition des patients

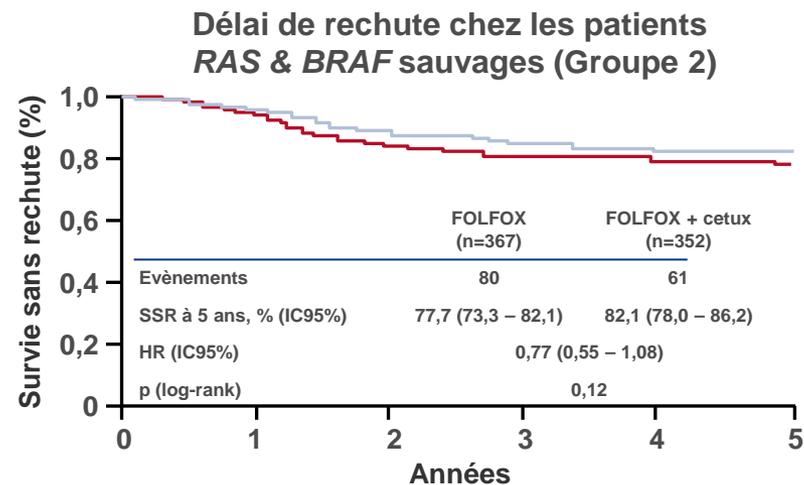
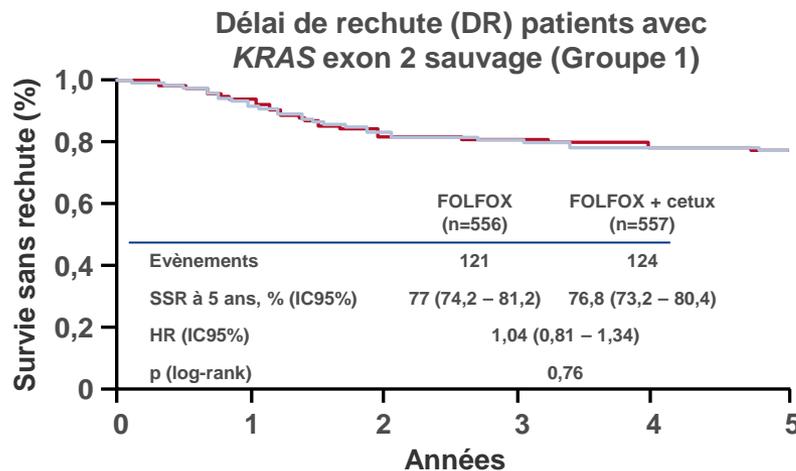


Mutations RAS et BRAF chez les patients avec tumeurs étudiées par NGS (n=1900)



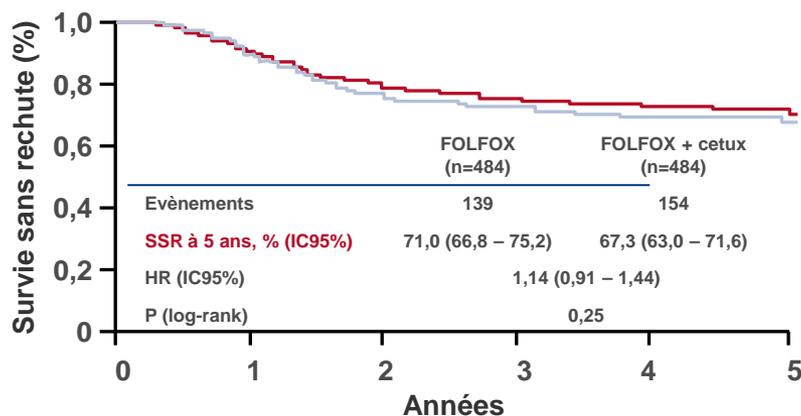
461O: FOLFOX+ cetuximab vs FOLFOX en adjuvant chez les patients avec cancer du colon stade III, RAS et BRAF sauvages: résultats de l'étude PETACC8 – Taieb et al

Résultats



— FOLFOX
— FOLFOX + cetux

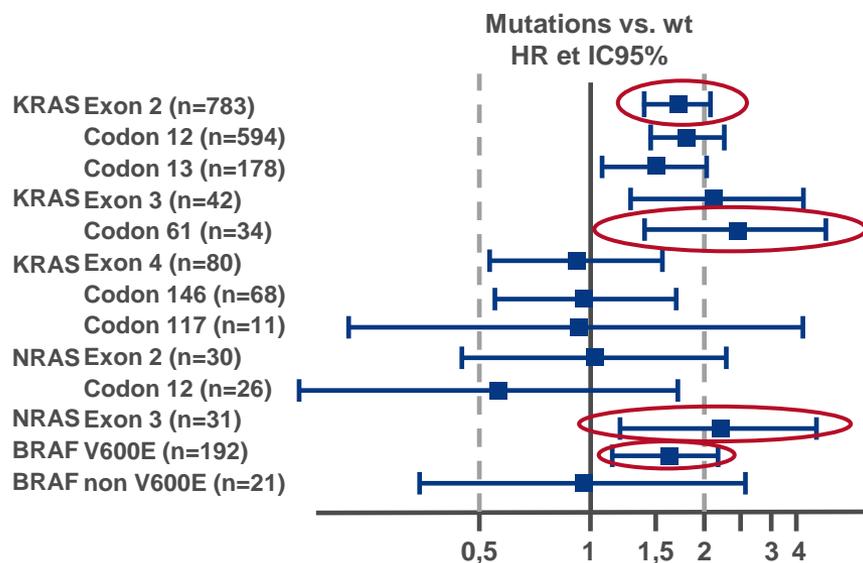
Délai de rechute chez les patients avec mutation RAS (Groupe 3)



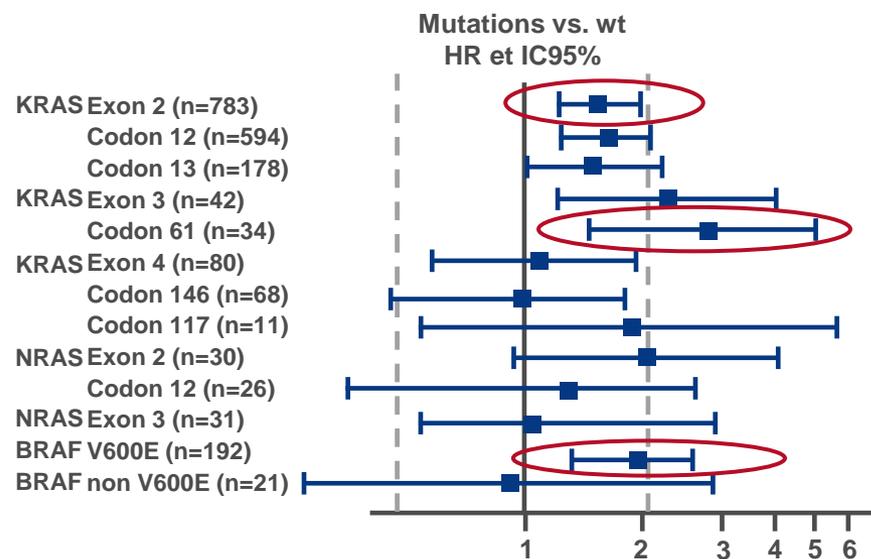
461O: FOLFOX+ cetuximab vs FOLFOX en adjuvant chez les patients avec cancer du colon stade III, RAS et BRAF sauvages: résultats de l'étude PETACC8 – Taieb et al

Résultats

Impact des mutations individuelles rares sur le délai de rechute



Impact des mutations individuelles rares sur la SG



461O: FOLFOX+ cetuximab vs FOLFOX en adjuvant chez les patients avec cancer du colon stade III, RAS et BRAF sauvages: résultats de l'étude PETACC8 – Taieb et al

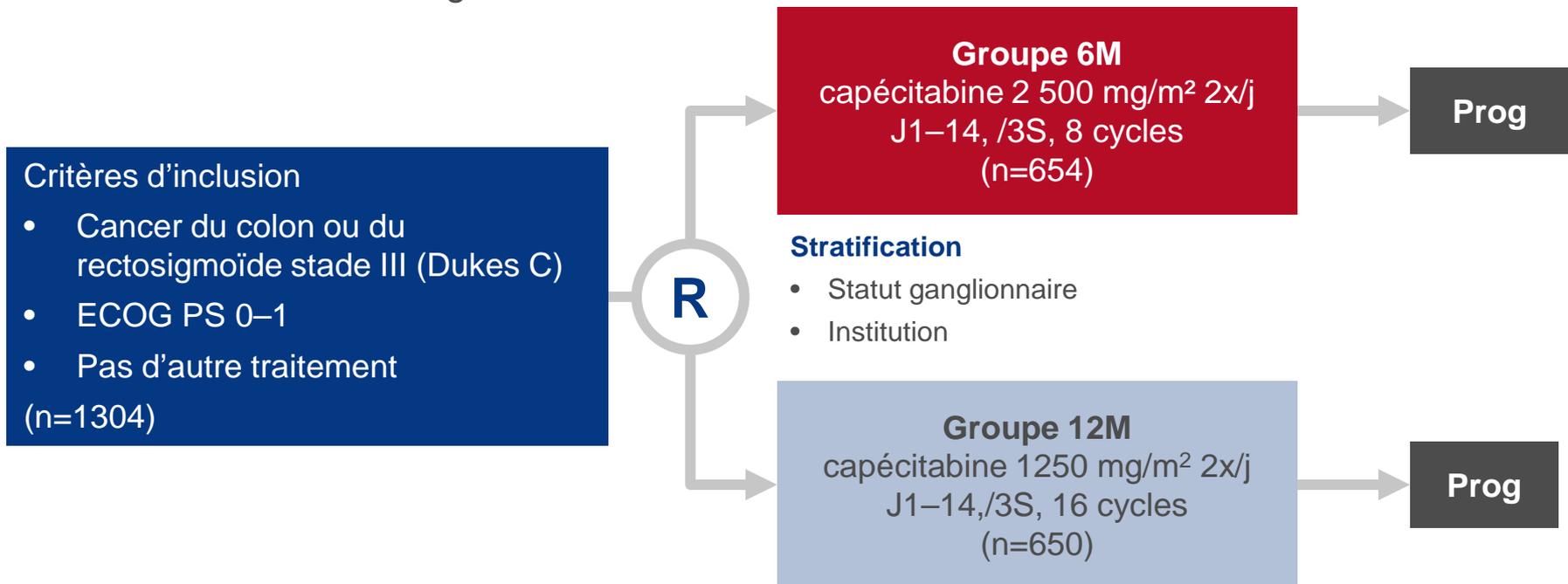
Conclusions

- Cette étude a montré une tendance à l'amélioration du délai de rechute, de la SSM et de la SG lorsque le cetuximab était ajouté à FOLFOX chez les patients avec tumeurs RAS et BRAF sauvages
 - Inversement, elle a montré une tendance à l'aggravation du délai de rechute, de la SSM et de la SG lorsque le cetuximab était ajouté à FOLFOX chez les patients avec tumeurs RAS mutées
- Aucun de ces résultats n'a atteint la significativité statistique
- Les mutations NRAS et KRAS codon 61 semblent avoir la même valeur pronostique que celles de KRAS exon 2 ou BRAF V600E

469PD: Etude de phase III de 24 semaines vs. 48 semaines de capécitabine en adjuvant chez les patients avec cancer du colon de stade III : résultats définitifs de l'étude JFMC37-0801 – Yamaguchi et al

Objectif

- Tester la supériorité de 48 semaines par rapport à 24 semaines (traitement conventionnel) de traitement par capécitabine en adjuvant, évaluée par la SSM de patients avec cancer du colon et du rectosigmoïde de stade III



CRITÈRE PRINCIPAL

- SSM

CRITÈRES SECONDAIRES

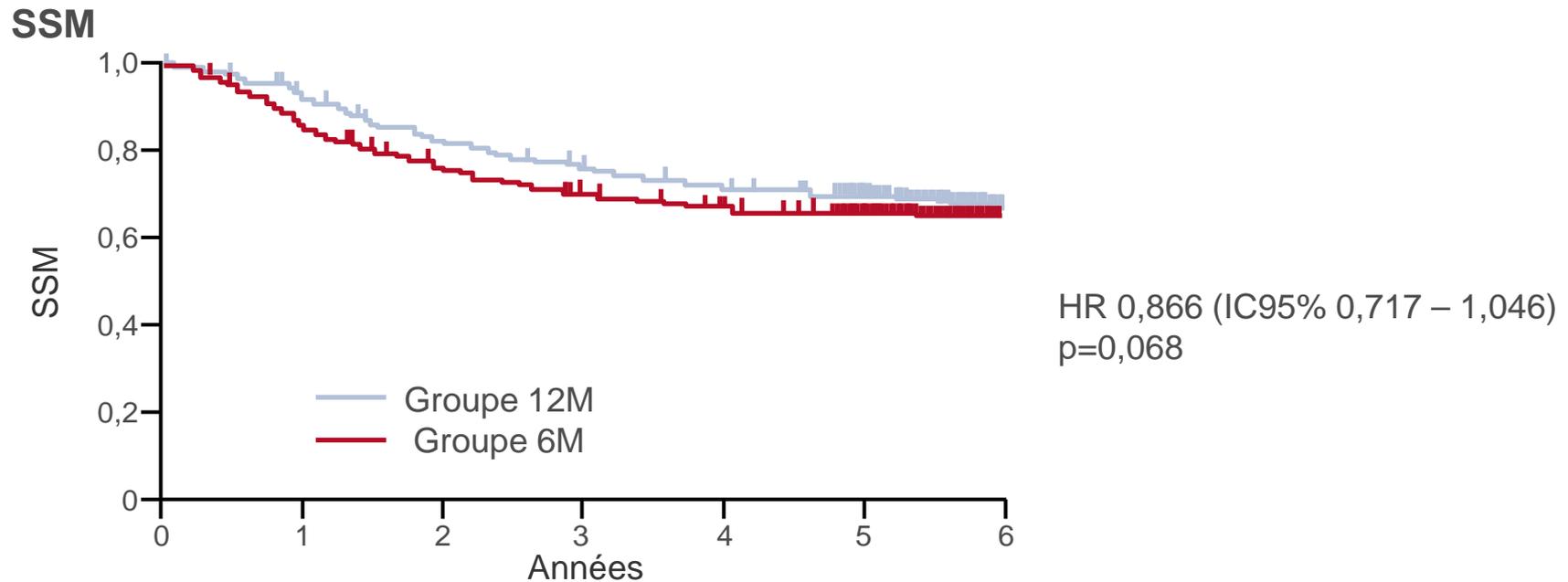
- SG, SSR, SSM à 2 ans, Els

*Durée: 5 semaines †durée: 6 semaines

Yamaguchi S et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 469PD

469PD: Etude de phase III de 24 semaines vs. 48 semaines de capécitabine en adjuvant chez les patients avec cancer du colon de stade III : résultats définitifs de l'étude JFMC37-0801 – Yamaguchi et al

Résultats

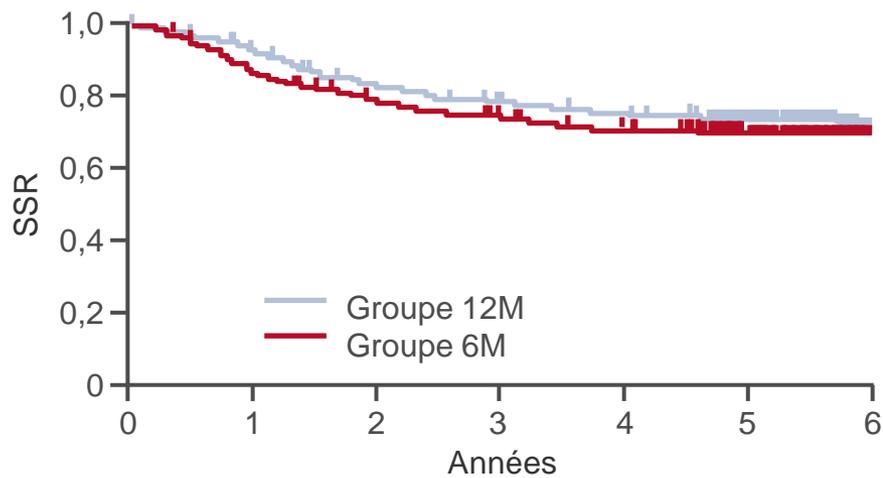


	Groupe 12M	Groupe 6M
SSM à 3 ans, % (IC95%)	75,3 (71,77 – 78,45)	70,0 (66,32 – 73,37)
SSM à 5 ans, % (IC95%)	68,7 (64,92 – 72,10)	65,3 (61,45 – 68,79)

469PD: Etude de phase III de 24 semaines vs. 48 semaines de capécitabine en adjuvant chez les patients avec cancer du colon de stade III : résultats définitifs de l'étude JFMC37-0801 – Yamaguchi et al

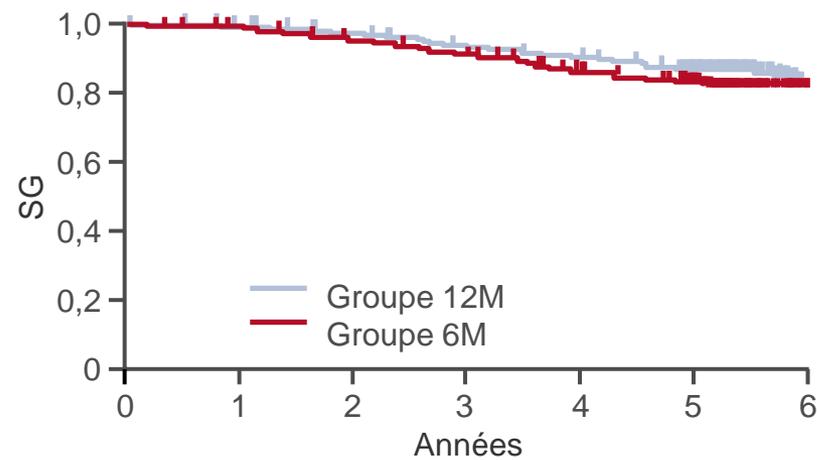
Résultats

SSR



HR 0,808 (IC95% 0,658 – 0,992)
p=0,0207

SG



HR 0,737 (IC95% 0,557 – 0,975)
p=0,0159

	Groupe 12M	Groupe 6M
SSR à 5 ans, % (IC95%)	74,1 (70,53 – 77,32)	69,3 (65,57 – 72,69)
SG à 5 ans, % (IC95%)	87,6 (84,73 – 89,89)	83,2 (80,07 – 85,87)

469PD: Etude de phase III de 24 semaines vs. 48 semaines de capécitabine en adjuvant chez les patients avec cancer du colon de stade III : résultats définitifs de l'étude JFMC37-0801 – Yamaguchi et al

Résultats

- Taux de réalisation du protocole de traitement

Tous patients traités	Groupe 12M (n=636), n (%)	Groupe 6M (n=642), n (%)
Réalisation complète	293 (46,1)	459 (71,5)
Réalisation incomplète	343 (53,9)	183 (28,5)
Réalisation de 8 cycles	456 (71,7)	459 (71,5)

- Réduction de dose et retard/interruptions de traitement

Tous patients traités	Groupe 12M (n=636), n (%)	Groupe 6M (n=642), n (%)
Réduction de dose (+)	306 (48,1)	241 (37,5)
Retard/interruptions (+)	437 (68,7)	379 (59,0)

469PD: Etude de phase III de 24 semaines vs. 48 semaines de capécitabine en adjuvant chez les patients avec cancer du colon de stade III : résultats définitifs de l'étude JFMC37-0801 – Yamaguchi et al

Résultats

- Globalement, les EIs de grade 3–4 étaient comparables dans les 2 groupes
 - Cependant, l'incidence du syndrome main-pied était plus importante le groupe de traitement de 12 mois

Conclusions

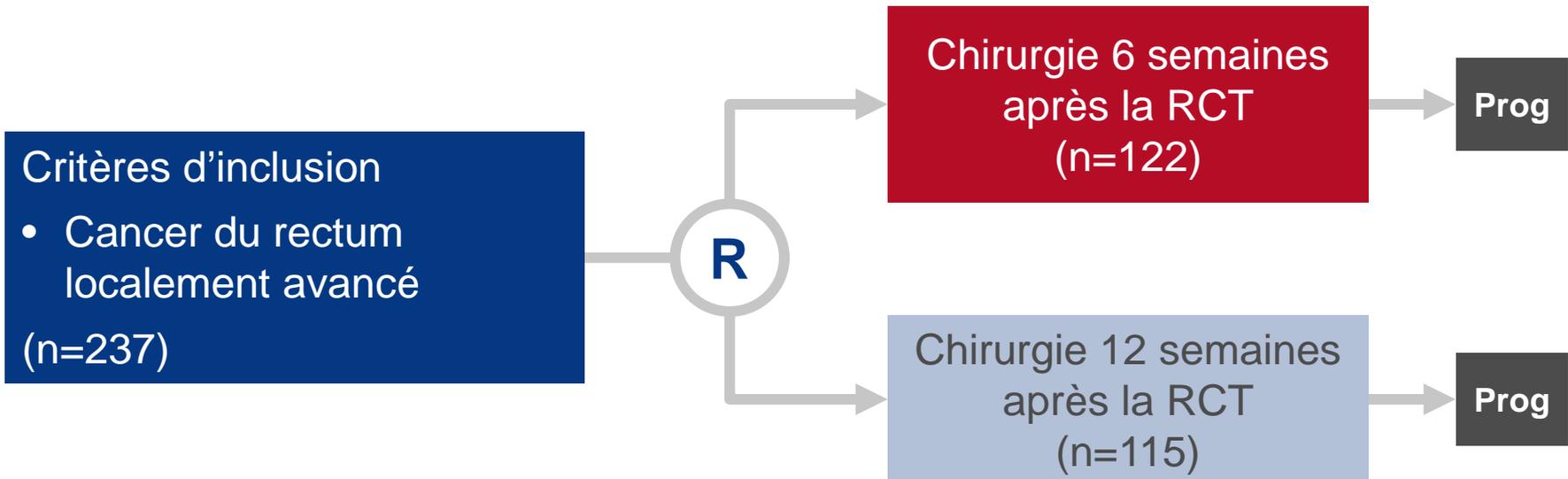
- Comparativement au traitement conventionnel, le traitement de 48 semaines (12 mois) par capécitabine en adjuvant n'a pas démontré de supériorité sur la SSM chez ces patients avec cancer du colon de stade III
- Mais les valeurs de p pour la SG et la SSR comparant le traitement de 48 semaines (12 mois) à celui de 24 semaines (6 mois) étaient $<0,025$
- En ce qui concerne la durée optimale de la chimiothérapie adjuvante pour le cancer du colon de stade III, d'autres études sont donc nécessaires

CANCER DU RECTUM TRAITEMENT PÉRIOPÉRATOIRE

4520: Résultats d'une étude prospective randomisée contrôlée: la régression tumorale sur l'IRM après traitement est elle plus importante si la chirurgie est différée de 12 semaines vs 6 semaines après la fin de la radiochimiothérapie néoadjuvante? – Evans et al

Objectif

- Evaluer si le fait de différer la chirurgie de 12 vs. 6 semaines après la RCT permet d'obtenir une réduction et une régression tumorale plus importantes



CRITÈRE PRINCIPAL

- Différence entre les pourcentages de patients de chaque bras présentant une régression tumorale selon l'IRM*

*Définie comme toute réduction du stade T/sous-stade en IRM mrTRG, grade de régression tumorale évaluée par IRM

CRITÈRES SECONDAIRES

- Taux de pCR
- Taux de mrTRG 1–2

452O: Résultats d'une étude prospective randomisée contrôlée: la régression tumorale sur l'IRM après traitement est elle plus importante si la chirurgie est différée de 12 semaines vs 6 semaines après la fin de la radiochimiothérapie néoadjuvante? – Evans et al

Résultats

	Bras 12 semaines (n=115)	Bras 6 semaines (n=122)	p
Régression mrTRG, n (%)	67 (58)	52 (43)	0,019
mrTRG, n (%)	21 (22)	7 (6)	<0,05
ypT0, n	23	9	<0,05
pCR, %	20	9	<0,05

Morbidité chirurgicale

- Les paramètres suivants ont été évalués dans cette étude
 - Grade ASA
 - Réalisation d'une stomie / type d'intervention
 - Difficultés opératoires
 - Perte sanguine
 - Durée de séjour à l'hôpital
 - Complications postopératoires

452O: Résultats d'une étude prospective randomisée contrôlée: la régression tumorale sur l'IRM après traitement est elle plus importante si la chirurgie est différée de 12 semaines vs 6 semaines après la fin de la radiochimiothérapie néoadjuvante? – Evans et al

Conclusions

- La chirurgie programmée 12 semaines après la RCT permet une augmentation significative de la régression tumorale, de la pCR et améliore le mrTRG
- Puisque le mrTRG est un facteur prédictif confirmé de la SSM, réaliser la chirurgie avant la régression maximale pourrait ne pas être bénéfique pour les patients

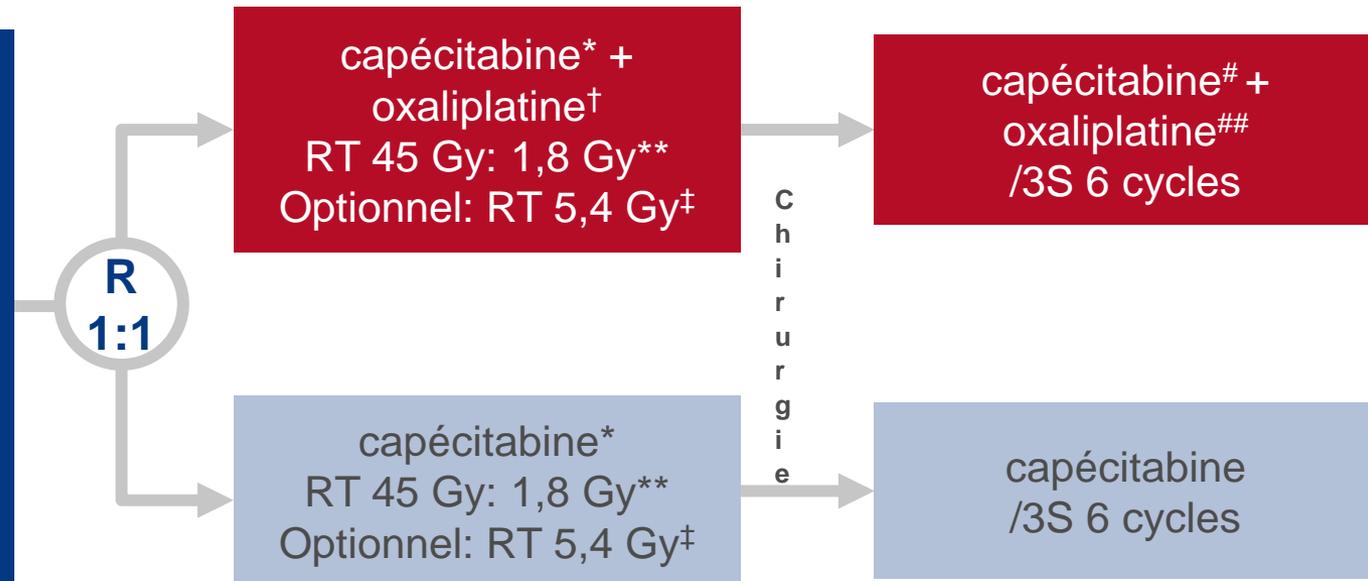
467PD: Radiochimiothérapie préopératoire et chimiothérapie postopératoire avec capécitabine et oxaliplatine vs. capécitabine seule chez des patients avec cancer du rectum localement avancé: résultats définitifs – Schmoll et al

Objectif

- Déterminer si l'ajout d'oxaliplatine à la RCT préopératoire à base de fluoropyrimidine suivie de chimiothérapie postopératoire adjuvante à base de fluoropyrimidine améliore la SSM dans le cancer du rectum localement avancé

Critères d'inclusion

- Adénocarcinome du rectum à ≤ 12 cm de la marge anale
- T3/4 et/ou N+
- Résécable R0/1 +/- RCT préopératoire
- OMS/ECOG PS 0–2 (n=1094)



*825 mg/m² po 2x/j J1–33 sauf weekends; †50 mg/m² iv à J1, 8, 15, 22, 29;
**J1–33 sauf weekends; ‡J36–38 avec capécitabine 825 mg/m² po 2x/j; #1000/m² po 2x/j (soir de J1 – matin de J15); ##130 mg/m² iv J1

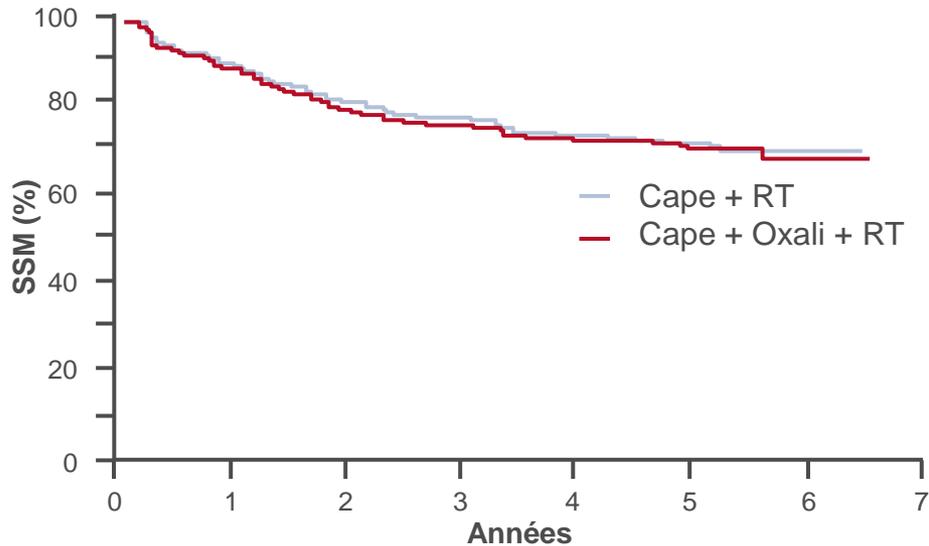
CRITÈRE PRINCIPAL

- SSM à 3 ans (65% → 72%; HR 0,763)

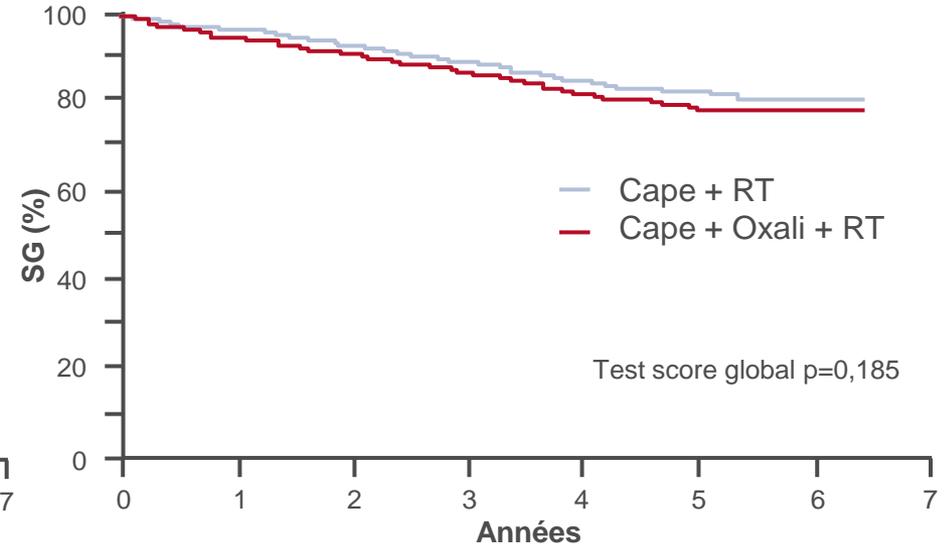
467PD: Radiochimiothérapie préopératoire et chimiothérapie postopératoire avec capécitabine et oxaliplatine vs. capécitabine seule chez des patients avec cancer du rectum localement avancé: résultats définitifs – Schmoll et al

Résultats

SSM



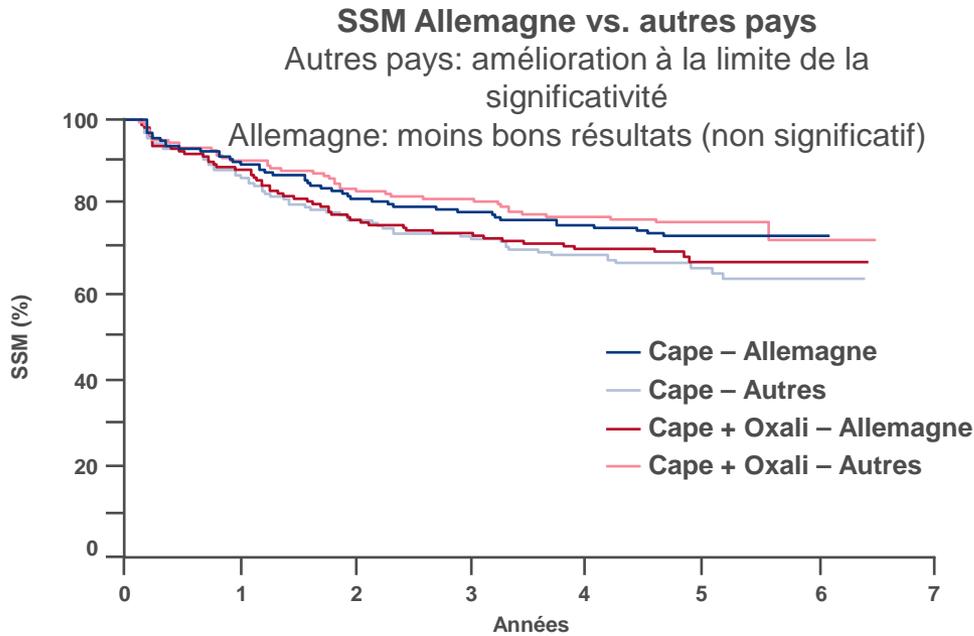
SG



	capécitabine + oxaliplatine	capécitabine	capécitabine + oxaliplatine	capécitabine	
SSM à 3 ans, %	75,4	76,5	SG à 3 ans, %	87,6	
HR (IC95%)	1,04 (0,82 – 1,31)		HR (IC95%)	1,22 (0,91 – 1,65)	
p	0,768		p	0,185	

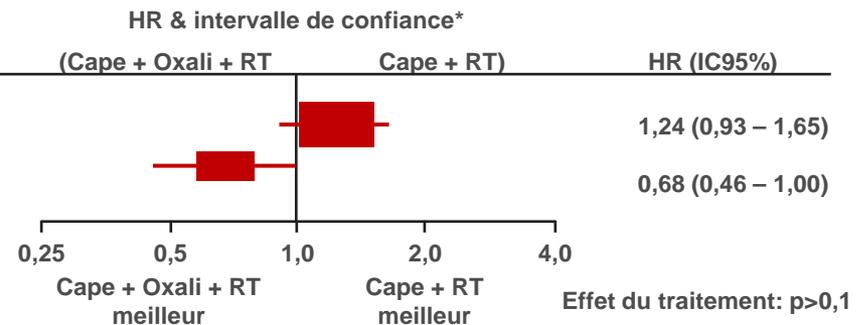
467PD: Radiochimiothérapie préopératoire et chimiothérapie postopératoire avec capécitabine et oxaliplatine vs. capécitabine seule chez des patients avec cancer du rectum localement avancé: résultats définitifs – Schmoll et al

Résultats



	capécitabine + oxaliplatine	capécitabine
Allemagne		
SSM à 3 ans, %	73,6	78,2
HR (IC95%)	1,24 (0,93 – 1,65)	
p	0,145	
Autres		
SSM à 3 ans, %	73,2	81,1
HR (IC95%)	0,68 (0,45 – 1,10)	
p	0,052	

Pays	Evènements / Patients		Statistiques	
	Cape + Oxali + RT	Cape + RT	O-E	Var
Allemagne	98 / 353	87 / 362	9,9	46,1
Autre	41 / 172	60 / 181	-9,8	25,2
Hétérogénéité Q=5,91 (df=1) p=0,02, I ² =83,1%				

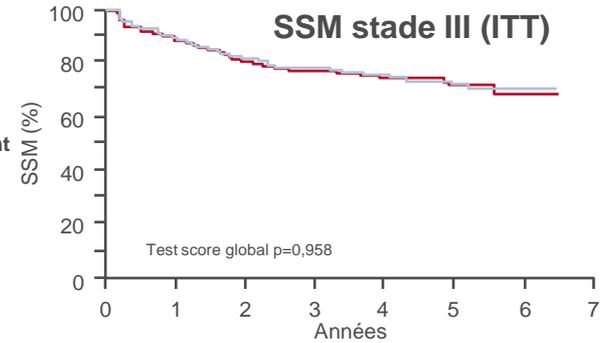
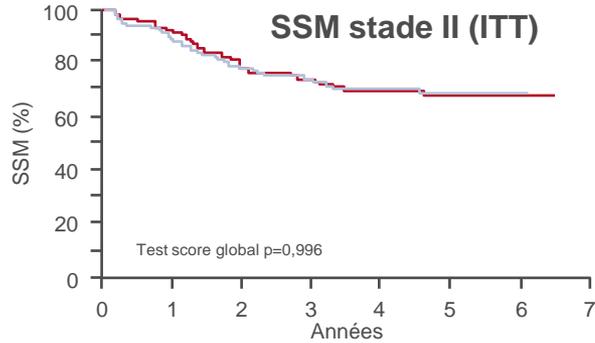


*IC95% partout

Schmoll H et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 467PD

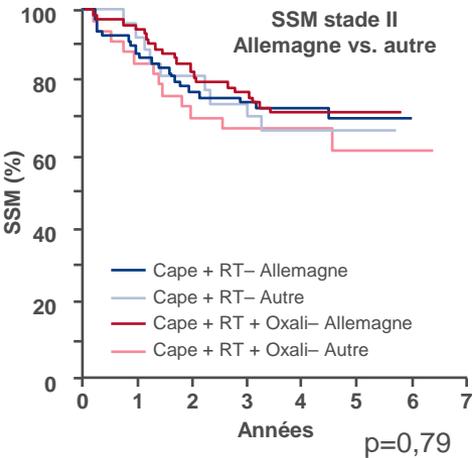
467PD: Radiochimiothérapie préopératoire et chimiothérapie postopératoire avec capécitabine et oxaliplatine vs. capécitabine seule chez des patients avec cancer du rectum localement avancé: résultats définitifs – Schmoll et al

Résultats

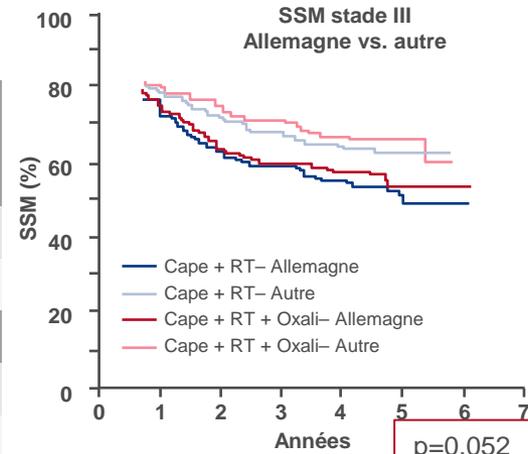


	capécitabine + oxaliplatine	capécitabine
SSM à 3 ans, %	74,5	74,6
HR (IC95%); p	1,0 (0,61 – 1,63); 0,996	

	capécitabine + oxaliplatine	capécitabine
SSM à 3 ans, %	77,5	78,0
HR (IC95%); p	1,0 (0,75 – 1,31); 0,958	



	Cape + oxaliplatine	Cape
Allemagne, n	83	88
SSM à 3 ans, %	77,6	74,8
HR	0,92	1,0
Autre, n	35	28
SSM à 3 ans, %	67,4	74,1
HR	1,31	1,13



	Cape + oxaliplatine	Cape
Allemagne, n	238	242
SSM à 3 ans, %	73,1	80,9
HR	1,41	1,0
Autre, n	133	149
SSM à 3 ans, %	84,8	73,0
HR	0,89	1,57

467PD: Radiochimiothérapie préopératoire et chimiothérapie postopératoire avec capécitabine et oxaliplatine vs. capécitabine seule chez des patients avec cancer du rectum localement avancé: résultats définitifs – Schmoll et al

Conclusions

- L'addition d'oxaliplatine à la capécitabine n'a pas montré d'amélioration de la SSM vs. capécitabine seule
- Des différences importantes ont été observées entre les patients allemands et ceux d'autres pays
 - Les patients non allemands avec maladie de stade III avaient des résultats significativement meilleurs sous capécitabine + oxaliplatine vs. capécitabine
 - Inversement, les patients allemands montraient une tendance non significative à la supériorité de la capécitabine vs. capécitabine + oxaliplatine
- Une analyse multivariée prenant en compte les paramètres à l'inclusion n'a pas permis de détecter les facteurs responsables de la différence entre patients allemands et non allemands
- Ces résultats sont en contradiction avec ceux des études CAO/ARO/AIO-4 et PETACC 6, si bien que le rôle de l'oxaliplatine en adjuvant en association à capécitabine/5FU reste indéterminé