

Diaporama GI 2016

Sélection d'abstracts sur le cancer colorectal du:



18e congrès mondial sur le cancer gastro-intestinal
29 Juin–2 Juillet 2016 | Barcelone, Espagne

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 **18^e World Congress on Gastrointestinal Cancer 2016** et il est disponible aussi en anglais et en japonais.

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

(ESDO Governing Board)



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



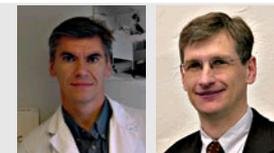
CANCER DU PANCRÉAS ET TUMEURS HÉPATOBILIAIRES

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	MSI	instabilité microsatellitaire
5FU	5-fluorouracile	MSI-H	instabilité microsatellitaire élevée
ARCAD	Aide et Recherche en Cancérologie Digestive	MSS	microsatellite stable
Cap	capécitabine	MUT	muté
CECA	carcinome épidermoïde du canal anal	NA	non atteinte
cfDNA	ADN acellulaire	NE	non estimable
CCRM	cancer colorectal métastatique	NGS	séquençage de nouvelle génération
CRM	marge de résection circonférentielle	OMS	organisation mondiale de la santé
CT	chimiothérapie	OR	odds ratio
ctDNA	ADN tumoral circulant	OXA	oxaliplatine
DDR	durée de réponse	(q)PCR	(quantitative) polymerase chain reaction
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	PD-L1	programmed death-ligand 1
EI	évènement indésirable	PD	pharmacodynamique
EIG	évènement indésirable grave	PK	pharmacocinétique
EGFR	endothelial growth factor receptor	PO	per os
EORTC-QLQC30	European Organization for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire	Prog	progression de la maladie
		PS	statut de performance
FFPE	fixation formaldéhyde enrobage paraffine	QoL	qualité de vie
FOLFIRI	leucovorine, fluorouracile, irinotecan	RC	réponse complète
FOLFIRINOX/ FOLFOXIRI	leucovorine, fluorouracile, irinotecan, oxaliplatine	RCT	radiochimiothérapie
FOLFOX	leucovorine, fluorouracile, oxaliplatine	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
GemCap	gemcitabine, capécitabine	RMN	résonance magnétique nucléaire
H&E	hématoxyline et éosine	ROC	receiver operating characteristic
HR	hazard ratio	RP	réponse partielle
IC	intervalle de confiance	RT	radiothérapie
IHC	immunohistochimie	SGm	survie globale médiane
IL	interleukine	SIRT	radiothérapie interne sélective
IMC	indice de masse corporelle	SLD	somme des plus longs diamètres
IQR	écart interquartile	SNP	polymorphisme nucléotidique simple
ITT	intention de traiter	SSE	survie sans événement
IV	intraveineux	SSM	survie sans maladie
KRASmt	KRAS muté	SSPm	survie sans progression médiane
LDH	lactate déshydrogénase	SSR	survie sans récurrence
LP-LA	postérieur gauche-antérieur droit	TCM	taux de contrôle de la maladie
MS	maladie stable	TRG	taux de réponse global
		WT	wild type (sauvage)
		XELOX	oxaliplatine, capécitabine

Sommaire

- Cancer colorectal.....6
 - Dépistage, biomarqueurs et marqueurs pronostiques.....30
 - Cancer du colon.....55
 - Cancer du rectum.....59
- Cancer de l'anüs.....71

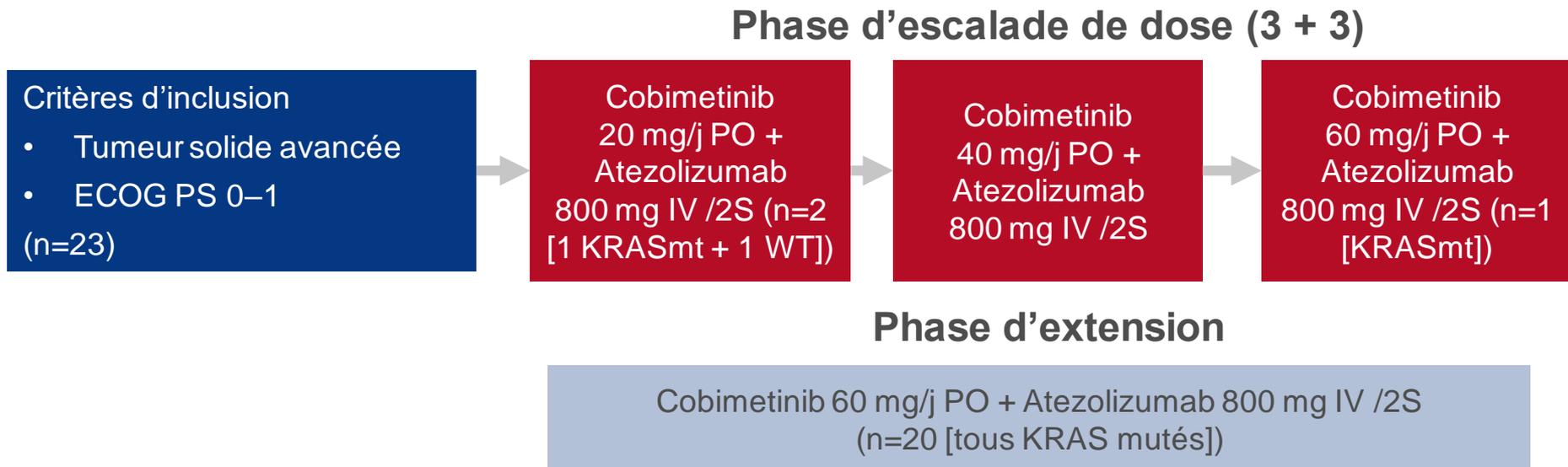
Note: pour aller à une section, faire un clic droit sur le chiffre correspondant puis cliquer sur « lien hypertexte »

CANCER COLORECTAL

LBA-01: Tolérance et efficacité du cobimetinib (cobi) et atezolizumab (atezo) dans une étude de phase 1b sur le cancer colorectal métastatique (CCRm) – Bendell J, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du cobimetinib (inhibiteur de MEK) associé à l'atezolizumab (anti-PD-L1) chez des patients avec CCRm



Critères de jugement

- Tolérance
- TRG, DRm, SSPm, SGm, SG à 6 mois OS

LBA-01: Tolérance et efficacité du cobimetinib (cobi) et atezolizumab (atezo) dans une étude de phase 1b sur le cancer colorectal métastatique (CCRm) – Bendell J, et al

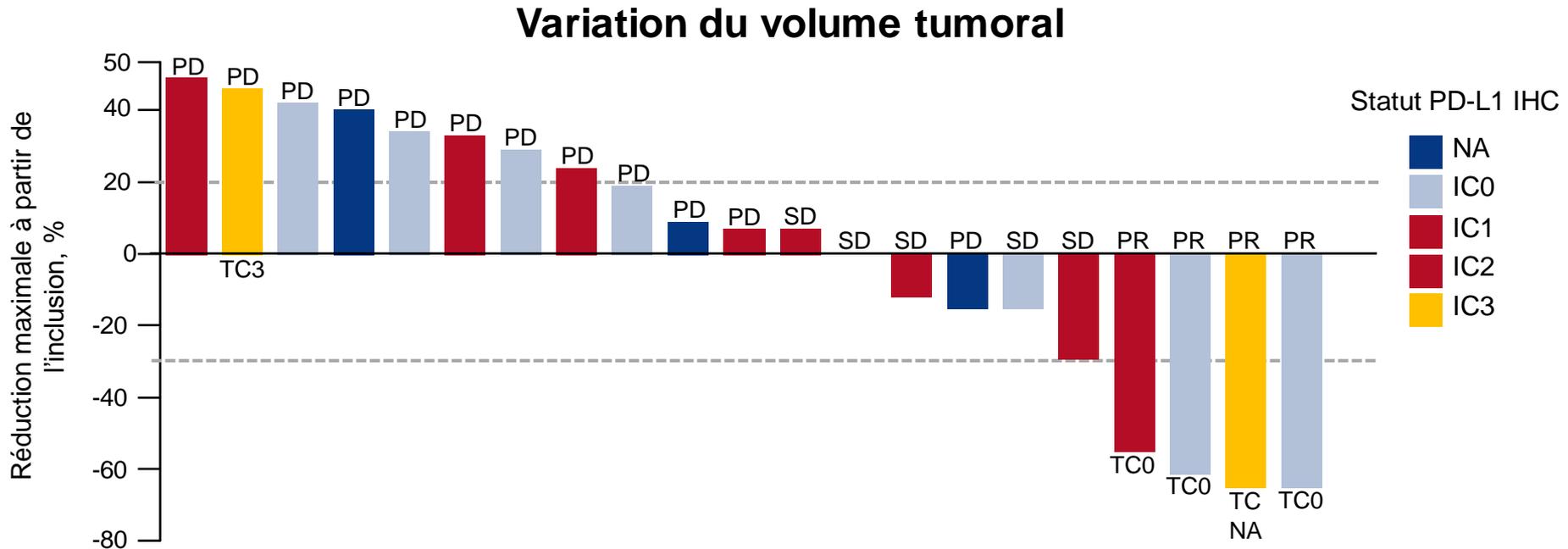
Résultats

Patients avec CCR (n=23)	Lié au traitement, n (%)
Els grade 3	8 (35)
Els grade 4/5	0 (0)
EIGs	2 (9)
Els aboutissant à l'arrêt du cobimetinib	4 (17)
Els aboutissant à l'arrêt de l'atezolizumab	0 (0)
Els grade 3 survenant chez >5% des patients	%
Diarrhée	9

Critères d'efficacité	
TRG, % (IC95)	17 (5,0 – 38,8)
DRm, mois (range)	NA (5,4 –11,1+)
SSPm, mois (IC95)	2,3 (1,8 – 9,5)
SGm, mois (IC95)	NE (6,5 - NE)
SG à 6 mois, % (IC95)	72 (0,52 – 0,93)

LBA-01: Tolérance et efficacité du cobimetinib (cobi) et atezolizumab (atezo) dans une étude de phase 1b sur le cancer colorectal métastatique (CCRm) – Bendell J, et al

Résultats



Statut PD-L1 en IHC sur les cellules tumorales (TC) et les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) défini par: TC3 = TC ≥ 50% de cellules PD-L1+; IC3 = IC ≥ 10% de cellules PD-L1+; TC2 = TC ≥ 5% et < 50% de cellules PD-L1+; IC2 = IC ≥ 5% et < 10% de cellules PD-L1+; TC1 = TC ≥ 1% et < 5% de cellules PD-L1+; IC1 = IC ≥ 1% et < 5% de cellules PD-L1+; TC0 = TC < 1% de cellules PD-L1+; IC0 = IC < 1% de cellules PD-L1+. NA, non disponible; Patients évaluable pour l'efficacité. 2 patients avec données manquantes ou non évaluable n'ont pas été inclus. Analyse au 12 février 2016.

PD: progression; SD: maladie stable; PR: réponse partielle

Bendell et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr LBA-01

LBA-01: Tolérance et efficacité du cobimetinib (cobi) et atezolizumab (atezo) dans une étude de phase 1b sur le cancer colorectal métastatique (CCRm) – Bendell J, et al

Conclusions

- **L'association cobimetinib + atezolizumab a été bien tolérée aux doses maximales administrées chez ces patients avec CCRm muté KRAS, réfractaire à la chimiothérapie**
- **Chez les patients MSS, le taux de réponse clinique a été plus élevé avec l'association que ce qui était attendu avec le cobimetinib seul ou l'atezolizumab seul**
- **Ces résultats suggèrent que le cobimetinib peut sensibiliser les tumeurs à l'atezolizumab en augmentant l'expression de MHC I sur les cellules tumorales et en favorisant l'accumulation intratumorale de cellules T CD8**
- **Des analyses complémentaires et une étude de phase 3 sont en cours**

LBA-05: FOLFOX-4 ± cetuximab en 1^e ligne chez des patients chinois avec CCRm RAS sauvage (wt): l'étude de phase 3 randomisée en ouvert TAILOR – Liu T, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance en 1^e ligne de cetuximab + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 seul chez des patients avec CCRm RAS WT

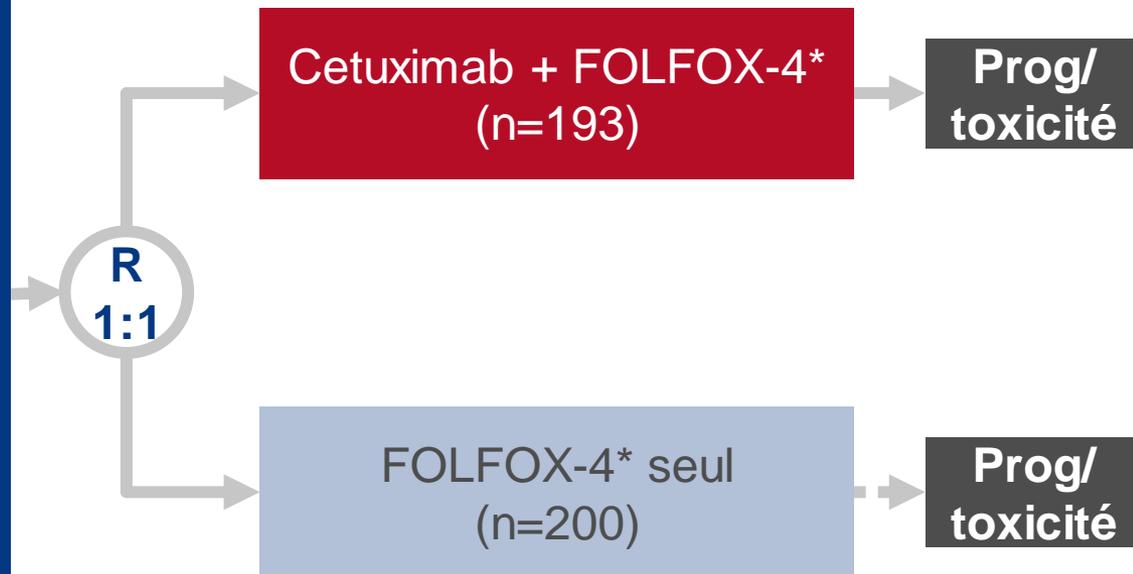
Critères d'inclusion

- CCRm confirmé histologiquement RAS WT ≥1lésion mesurable par scanner ou IRM (RECIST 1.0)
- ECOG PS ≤1
- Patients chinois (n=393)

Critère principal

- SSP (RECIST 1.0)

*Cetuximab 400 mg/m² J1 puis 250 mg/m²/S; †oxaliplatine 85 mg/m² J1/2S, 5FU 400 mg/m² bolus puis 600 mg/m²/j perfusion continue J1,2 /2S, leucovorine 200 mg/m² J1,2 /2S.

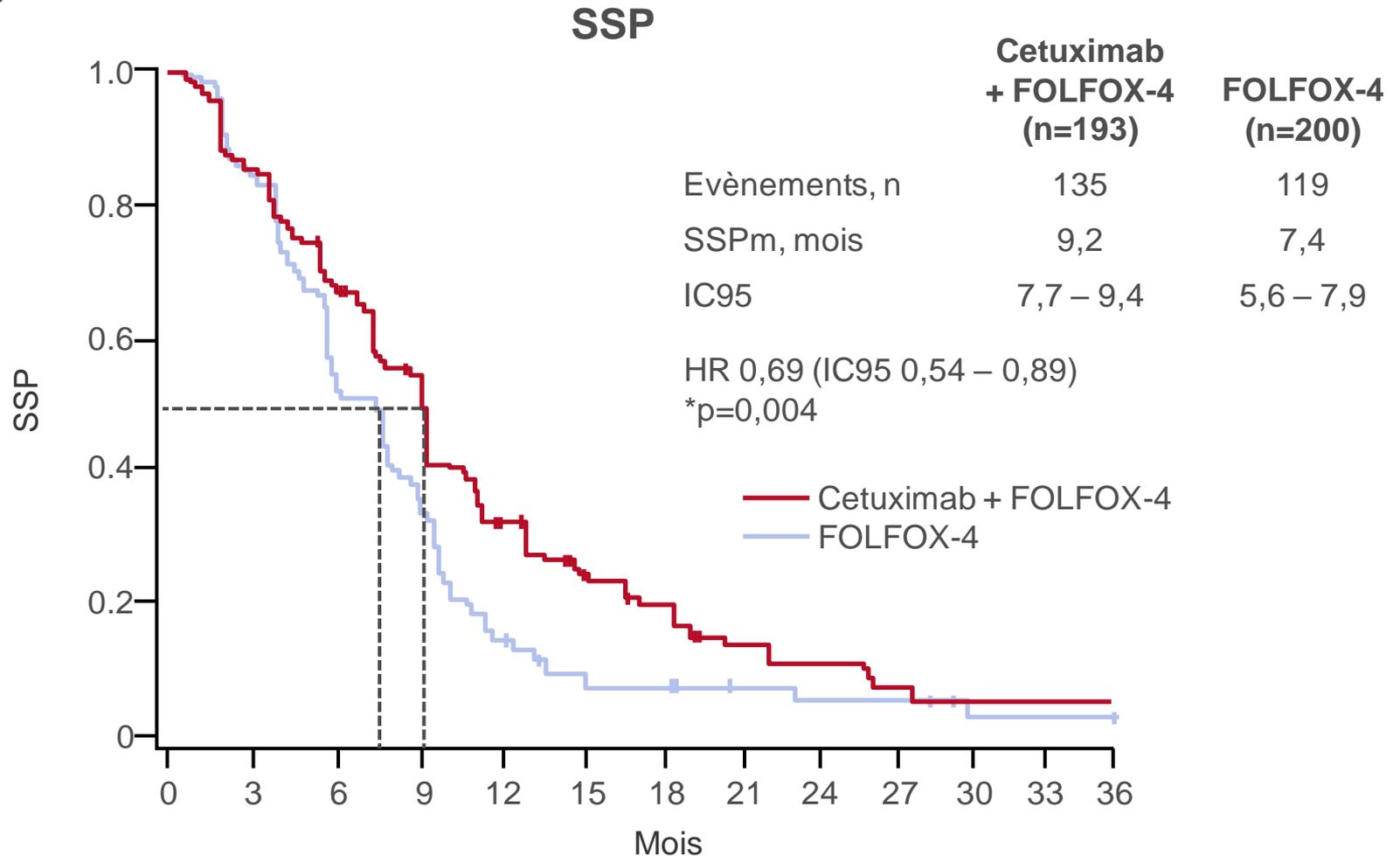


Critères secondaires

- SG, TRG
- Tolérance

LBA-05: FOLFOX-4 ± cetuximab en 1^e ligne chez des patients chinois avec CCRm RAS sauvage (wt): l'étude de phase 3 randomisée en ouvert TAILOR – Liu T, et al

Résultats

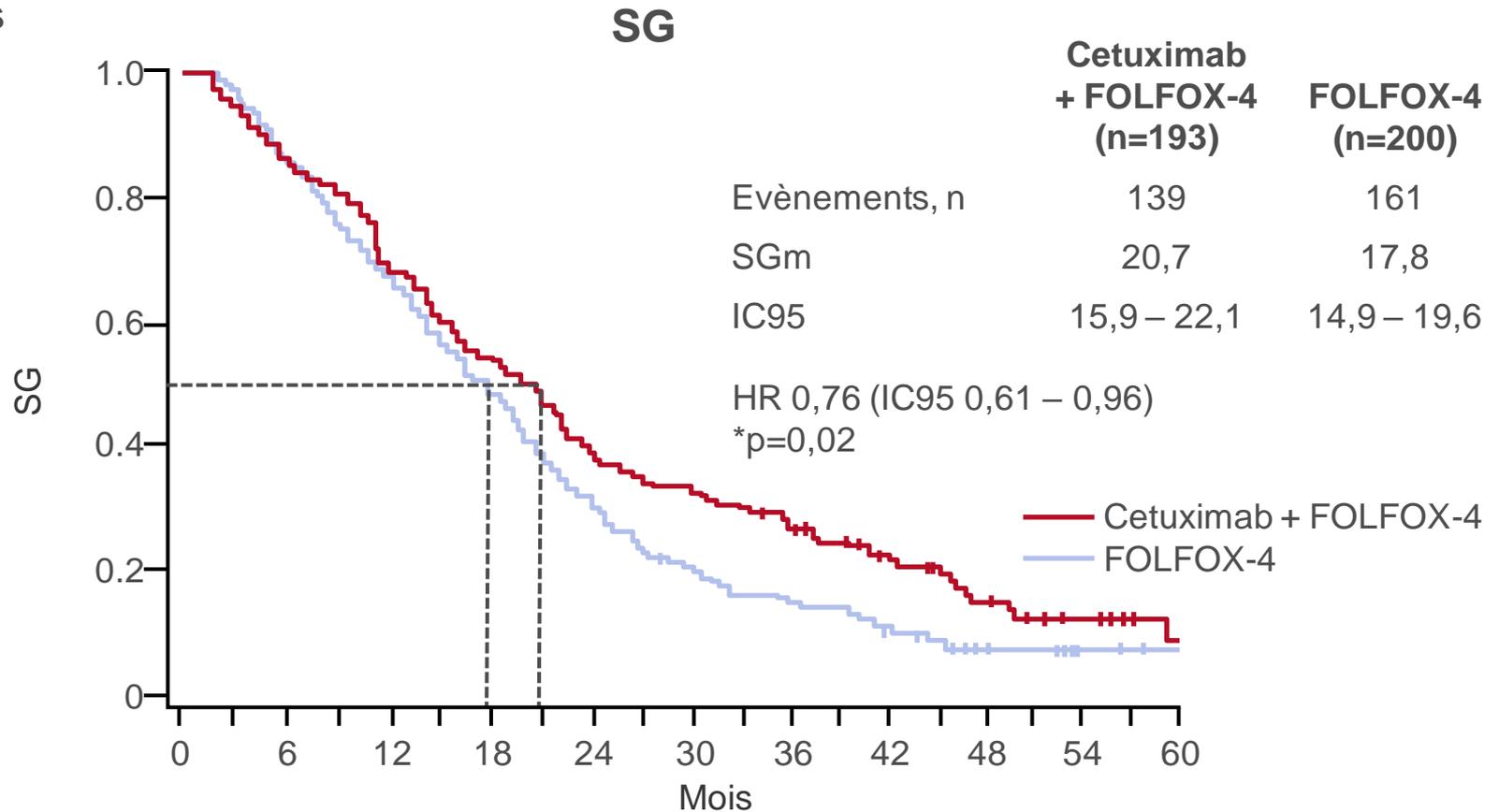


*Test du Log-rank

Liu et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr LBA-05

LBA-05: FOLFOX-4 ± cetuximab en 1^e ligne chez des patients chinois avec CCRm RAS sauvage (wt): l'étude de phase 3 randomisée en ouvert TAILOR – Liu T, et al

Résultats



	Cetuximab + FOLFOX-4	FOLFOX-4 seul	OR (IC95); p†
TRG, %	61,1	39,5	2,41 (1,61 – 3,61); <0,001

*Test du Log-rank; †Test exact de Fisher

LBA-05: FOLFOX-4 ± cetuximab en 1^e ligne chez des patients chinois avec CCRm RAS sauvage (wt): l'étude de phase 3 randomisée en ouvert TAILOR – Liu T, et al

Résultats

Els grade ≥3 chez ≥ 10% des patients, n (%)	Cetuximab + FOLFOX-4 (n=194)	FOLFOX-4 seul (n=199)
Neutropénie	120 (61,9)	86 (43,2)
Leucopénie	52 (26,8)	42 (21,1)
Rash	27 (13,9)	0
Fatigue	25 (12,9)	19 (9,5)
Hypokaliémie	20 (10,3)	8 (4,0)
Thrombopénie	20 (10,3)	13 (6,5)

Conclusions

- Cette étude a confirmé que cetuximab + FOLFOX-4 est le standard de traitement de 1^e ligne des patients avec CCRm RAS WT
- L'association cetuximab + FOLFOX-4 a significativement amélioré SSP, SG et TRG vs FOLFOX-4 seul
- Il n'y a pas eu de toxicités nouvelles ou inattendues
- Des analyses de sous-groupe sont actuellement en cours

O-011: FOLFOXIRI modifié (mFOLFOXIRI) plus cetuximab (cet), suivis de cet ou de bevacizumab (bev) en maintenance, dans le CCRm RAS/BRAF wt: résultats de l'étude de phase II randomisée MACBETH par le GONO – Antoniotti C, et al

Objectif

- Evaluer l'activité et la tolérance en 1^e ligne de mFOLFOXIRI + cetuximab et le rôle du traitement de maintenance par cetuximab ou bevacizumab chez des patients avec CCRm non résécable (initialement *KRAS* WT mais après amendement en octobre 2013, uniquement *RAS/BRAF* WT)

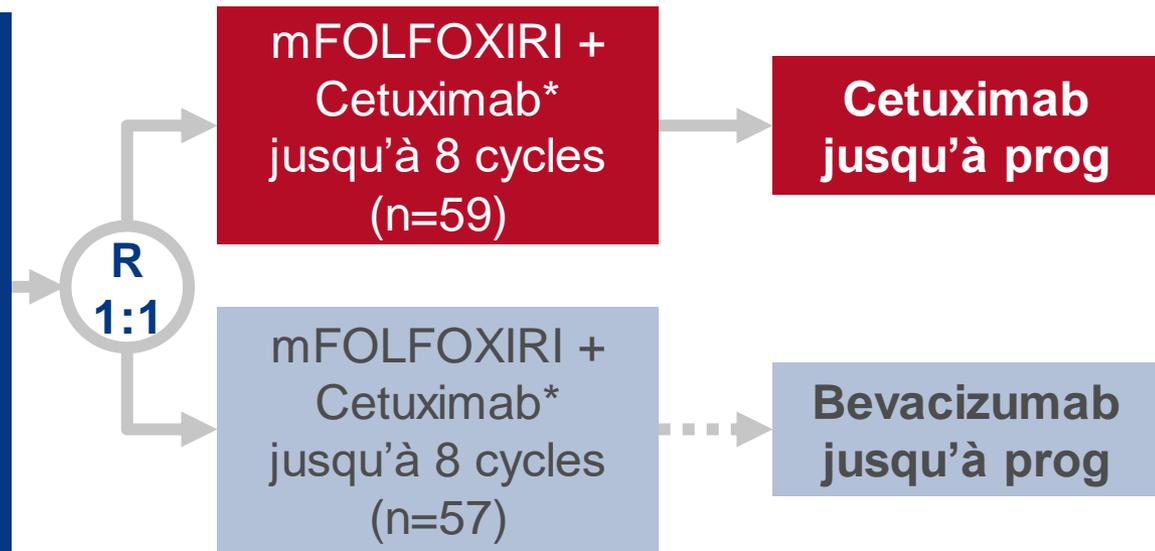
Critères d'inclusion

- CCRm mesurable, non résécable *RAS/BRAF* WT (évaluation centralisée)
 - Pas de traitement préalable au stade avancé
 - ECOG PS ≤ 2
- (n=143)

Critère principal

- Taux de SSP à 10 mois

*Cetuximab 500 mg/m² + irinotecan 130 mg/m² + oxaliplatine 85 mg/m² + leucovorine 200 mg/m² + 5FU 2400 mg/m² sur 48h /2S



Critères secondaires

- Réponse, tolérance

O-011: FOLFOXIRI modifié (mFOLFOXIRI) plus cetuximab (cet), suivis de cet ou de bevacizumab (bev) en maintenance, dans le CCRm RAS/BRAF wt: résultats de l'étude de phase II randomisée MACBETH par le GONO – Antoniotti C, et al

Résultats

	Cetuximab (n=59)	Bevacizumab (n=57)
SSP à 10 mois, n	26	23
Taux de résection secondaire, %		
R0/R1/R2	45,8	29,8
R0	32,2	22,8
Meilleure réponse, %		
RC	5	4
RP	63	72
MS	24	14
Progression	3	4
Non évalué	5	6
TRG	67,8	75,4
TCM	92	89

O-011: FOLFOXIRI modifié (mFOLFOXIRI) plus cetuximab (cet), suivis de cet ou de bevacizumab (bev) en maintenance, dans le CCRm RAS/BRAF wt: résultats de l'étude de phase II randomisée MACBETH par le GONO – Antoniotti C, et al

Résultats

Els grade 3/4 chez >5% des patients, %	Cetuximab (n=59)	Bevacizumab (n=57)
Neutropénie	28,8	33,3
Diarrhée	20,3	15,8
Rash cutané	18,6	12,3
Asthénie	10,1	8,8
Stomatite	6,8	5,3
Neurotoxicité	6,7	0

Conclusions

- Le critère principal n'a été atteint dans aucun des 2 bras
- Il est cependant possible d'utiliser une induction de 4 mois par mFOLFOXIRI + cetuximab, avec une activité pertinente, permettant un taux élevé de conversion, ce qui peut améliorer les résultats en survie globale

O-023: Résultats de données observationnelles sur les schémas de chimiothérapie pour CCRm avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) dans une étude d'épidémiologie moléculaire du CCR en Israël – Shulman K, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité des schémas modernes de chimiothérapie et du bevacizumab dans le traitement du CCRm avec MSI

Méthodologie

- Les données de patients avec CCRm MSI-H, traités en 1^e ligne par CT avec ou sans bevacizumab ont été extraites de la base de données de l'étude de population israélienne des CCR*
- Les patients étaient diagnostiqués entre 1998 et 2010 et suivis jusqu'à décembre 2013
- Le statut MSI a été déterminé en comparant 10 marqueurs moléculaires dans la tumeur et le tissu normal
- La date des métastases, du décès, et les traitements reçus ont été collectés à partir des données de suivi des dossiers médicaux et des données des pharmacies informatisées

Critères de jugement

- SG à 5 ans
- Survie spécifique

O-023: Résultats de données observationnelles sur les schémas de chimiothérapie pour CCRm avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) dans une étude d'épidémiologie moléculaire du CCR en Israël – Shulman K, et al

Résultats

SG selon traitement	Total (n=87)		BRAF-WT (n=69)	
	SGm, mois	SG à 60 mois, %	SGm, mois	SG à 60 mois, %
5FU	18,5	10	24,2	13
Irinotecan + 5FU	17,2	11	20,0	14
Irinotecan + 5FU + bevacizumab	13,8	6	21,9	8
Oxaliplatine + 5FU + bevacizumab	24,2	31	20,2	33

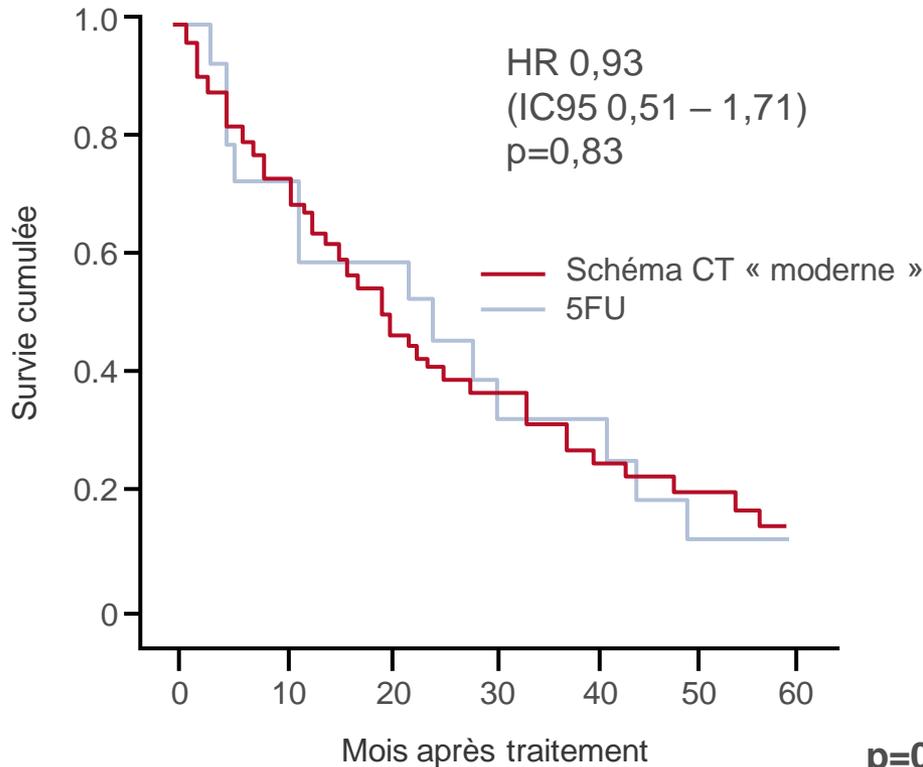
SG selon statut BRAF	n	Evènements, n	HR (IC95)	p
Muté	17	17	1,9 (1,1 – 3,3)	0,02
WT	69	56	-	-

O-023: Résultats de données observationnelles sur les schémas de chimiothérapie pour CCRm avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) dans une étude d'épidémiologie moléculaire du CCR en Israël – Shulman K, et al

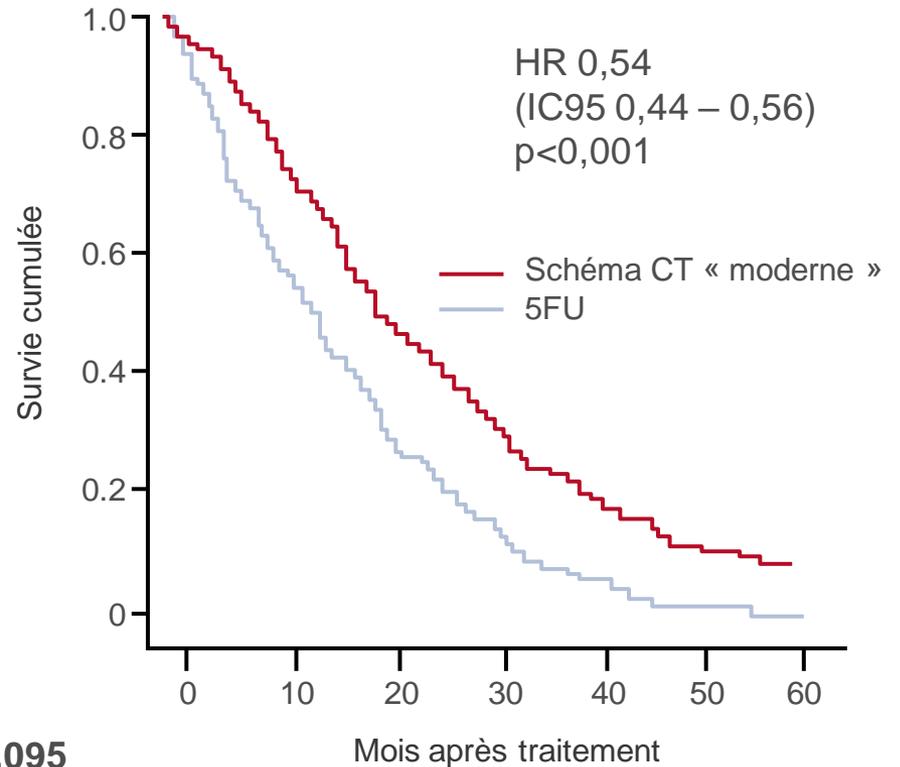
Résultats

SG selon statut MSI + traitement (tumeurs BRAF-WT)

MSI-H (n=69)



MSS (n=410)



p=0,095
pour le traitement selon statut MSI

*Toutes combinaisons vs 5FU seul

Shulman et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr O-023

O-023: Résultats de données observationnelles sur les schémas de chimiothérapie pour CCRm avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) dans une étude d'épidémiologie moléculaire du CCR en Israël – Shulman K, et al

Résultats

SG selon statut MSI (BRAF WT)	Patients, n	MSI-H vs MSS HR (IC95)	p*
5FU seul	165	0,53 (0,30 – 0,92)	0,025
Autres traitements	479	0,77 (0,59 – 1,01)	0,062

Conclusions

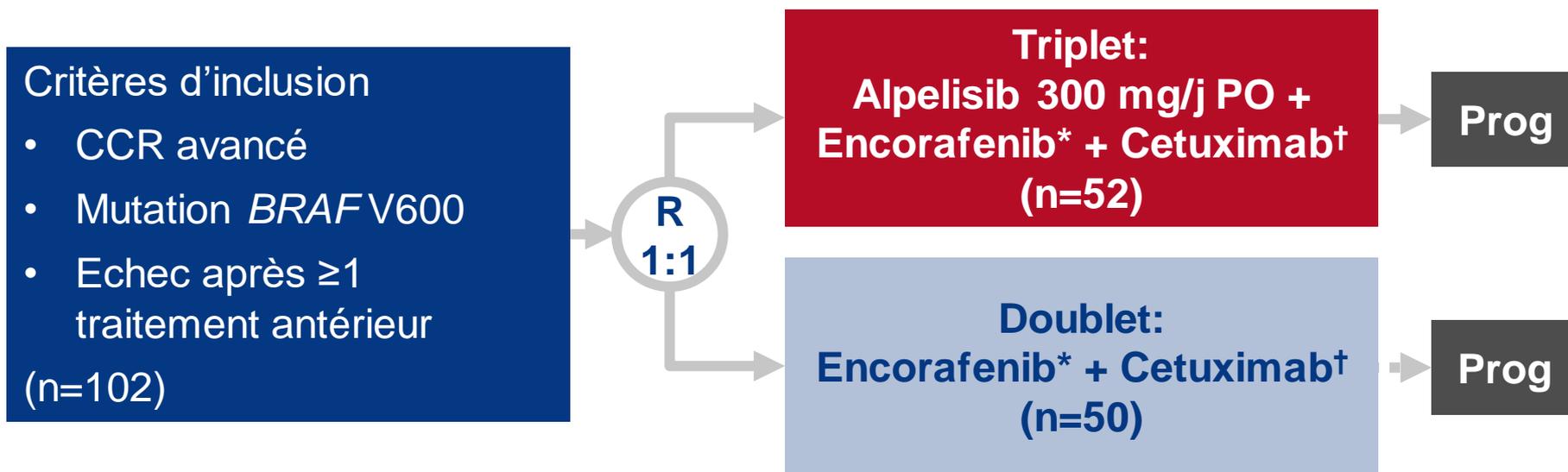
- Les patients avec CCRm MSI-H représentent un sous groupe substantiel et biologiquement à part
- Les patients avec tumeurs MSI-H répondent différemment des patients avec tumeurs MSS à la CT de 1^e ligne
- Les effets du traitement par les protocoles « modernes » de CT dans les tumeurs MSI-H ne sont pas statistiquement différents de ceux du 5FU seul
- Il est possible que l'association FOLFOX + bevacizumab ait un effet plus prononcé que d'autres schémas thérapeutiques dans les tumeurs MSI-H
- Les tumeurs MSS/BRAF négatives tirent un bénéfice significatif des CT « modernes » par rapport au 5FU seul

*ajusté sur l'âge

O-026: Association de encorafenib et cetuximab avec ou sans alpelisib chez les patients avec CCR avancé BRAF muté: résultats d'une étude de phase 2 – Tabernero J, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de encorafenib + cetuximab ± alpelisib (inhibiteur de PI3K), chez des patients avec CCR avancé, BRAF muté



Critère principal

- SSP

Critères secondaires

- TRG, TCM, SG
- Tolérance

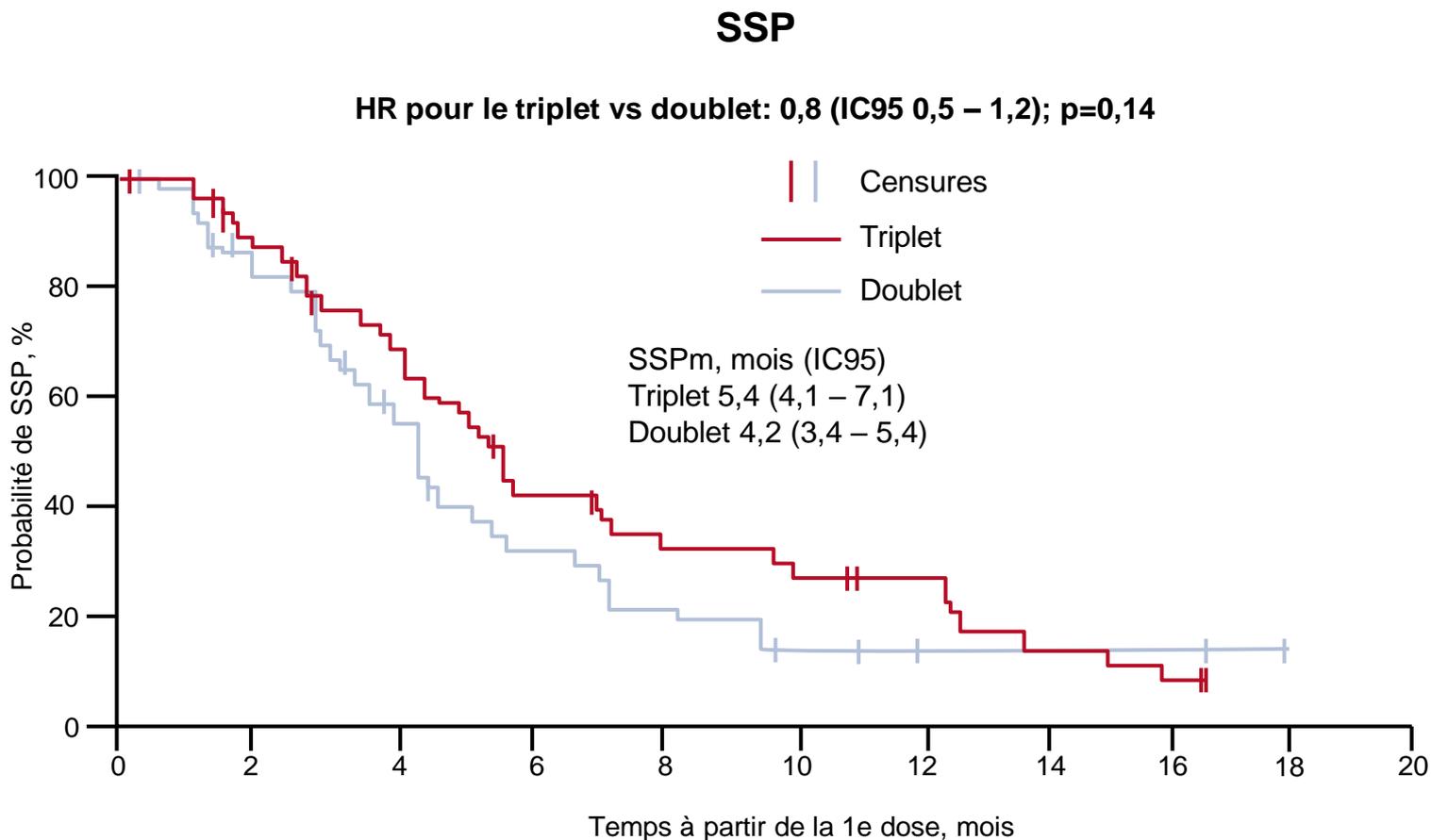
*200 mg/j PO;

†400 mg/m² IV pour la 1^e dose puis 250 mg/m² hebdomadaire

Tabernero et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr O-026

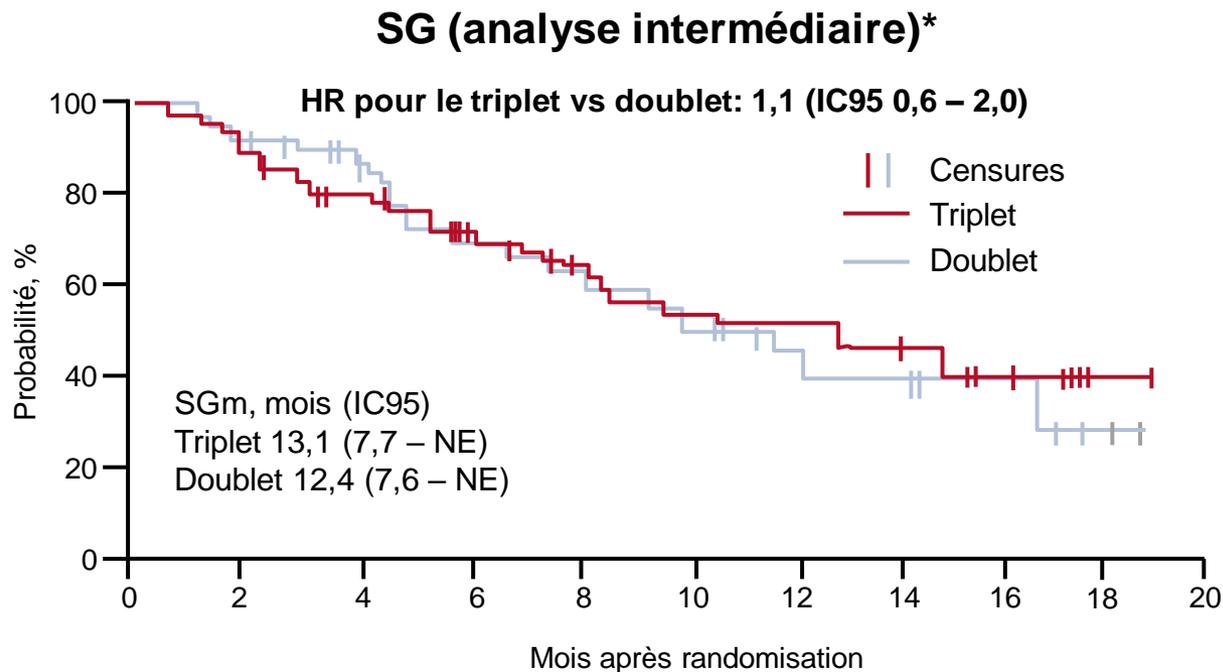
O-026: Association de encorafenib et cetuximab avec ou sans alpelisib chez les patients avec CCR avancé BRAF muté: résultats d'une étude de phase 2 – Tabernero J, et al

Résultats



O-026: Association de encorafenib et cetuximab avec ou sans alpelisib chez les patients avec CCR avancé BRAF muté: résultats d'une étude de phase 2 – Tabernero J, et al

Résultats



Réponse	Triplet (n=52)	Doublet (n=50)
TRG, % (IC95)	27 (16 – 41)	22 (12 – 36)
TCM, % (IC95)	85 (72 – 93)	84 (71 – 93)
DRm, mois (IC95)	9,9 (2,8 – 11,0)	4,6 (2,0 – 6,7)

*Avec 44 évènements. NE, non estimable

O-026: Association de encorafenib et cetuximab avec ou sans alpelisib chez les patients avec CCR avancé BRAF muté: résultats d'une étude de phase 2 – Tabernero J, et al

Résultats

Els grade 3–4 chez ≥10% des patients, %	Triplet (n=52)	Doublet (n=50)
Tous	79	62
Douleur abdominale	10	8
Hyperglycémie	13	2
Anémie	17	6
Augmentation de la lipase	8	22

Conclusions

- L'association encorafenib + cetuximab ± alpelisib a montré une activité clinique prometteuse chez ces patients avec CCR avancé, muté BRAF, avec une amélioration de la survie par rapport à des données historiques (non présenté)
- L'alpelisib ajouté à encorafenib + cetuximab pourrait améliorer la SSP vs encorafenib + cetuximab seuls
- Les 2 schémas ont été généralement bien tolérés
 - Les Els étaient plus fréquents avec le triplet
- Les résultats des analyses planifiées de PK/PD et des biomarqueurs pourraient aider à interpréter ces résultats d'efficacité et tolérance

O-027: Une étude pivot de phase 3 de MABp1 dans le CCR avancé

– Hickish T, et al

Objectif

- Evaluer un nouveau traitement par anticorps anti-IL-1 alpha chez des patients avec CCR avancé et présentant des symptômes connus pour être inversement corrélés avec la SG

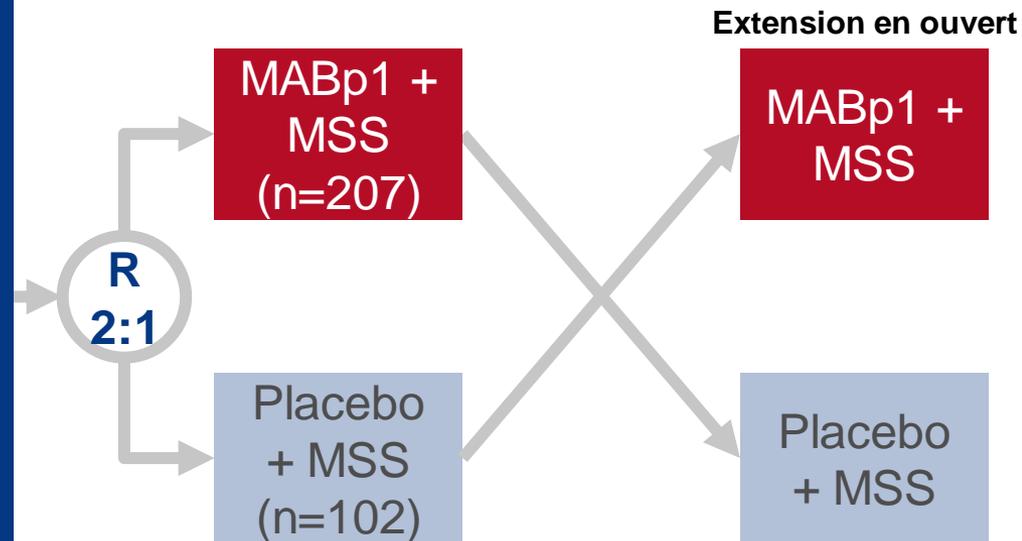
Critères d'inclusion

- CCRm
 - Réfractaire à la CT standard incluant oxaliplatine et irinotecan
 - Symptômes/altération fonctionnelle (douleur, fatigue, anorexie, ECOG PS 1/2), perte de poids, ou marqueurs d'inflammation systémique
- (n=309)

Critère principal

- OR relatifs à l'échelle EORTC-QLQ C30 et à la DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry)

MSS: meilleurs soins de support



Critères secondaires

- Paramètres pharmacodynamiques connus pour être corrélés à la survie, tolérance, progression

Hickish et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr O-027

O-027: Une étude pivot de phase 3 de MABp1 dans le CCR avancé – Hickish T, et al

Résultats

Critère principal	MABp1 (n=207)	Placebo (n=102)	p
Taux de réponse clinique, %	33	19	0,0045

- Par rapport au placebo, le risque relatif d'EIG a été réduit de 26% chez les patients traités par MABp1
- Amélioration de 5 fois de la numération plaquettaire par rapport au placebo
- Incidence plus élevée de 53% des maladies stables chez les patients traités par MABp1

Mesures objectives	Non répondeurs	Répondeurs	p
Masse maigre, kg	0,072	1,41	0,0007
Thrombocytose paranéoplasique, 1000/mm ³	33,3	-2,0	0,0002
Inflammation systémique (IL-6 sérique), pg/mL	10,3	-3,38	0,0007

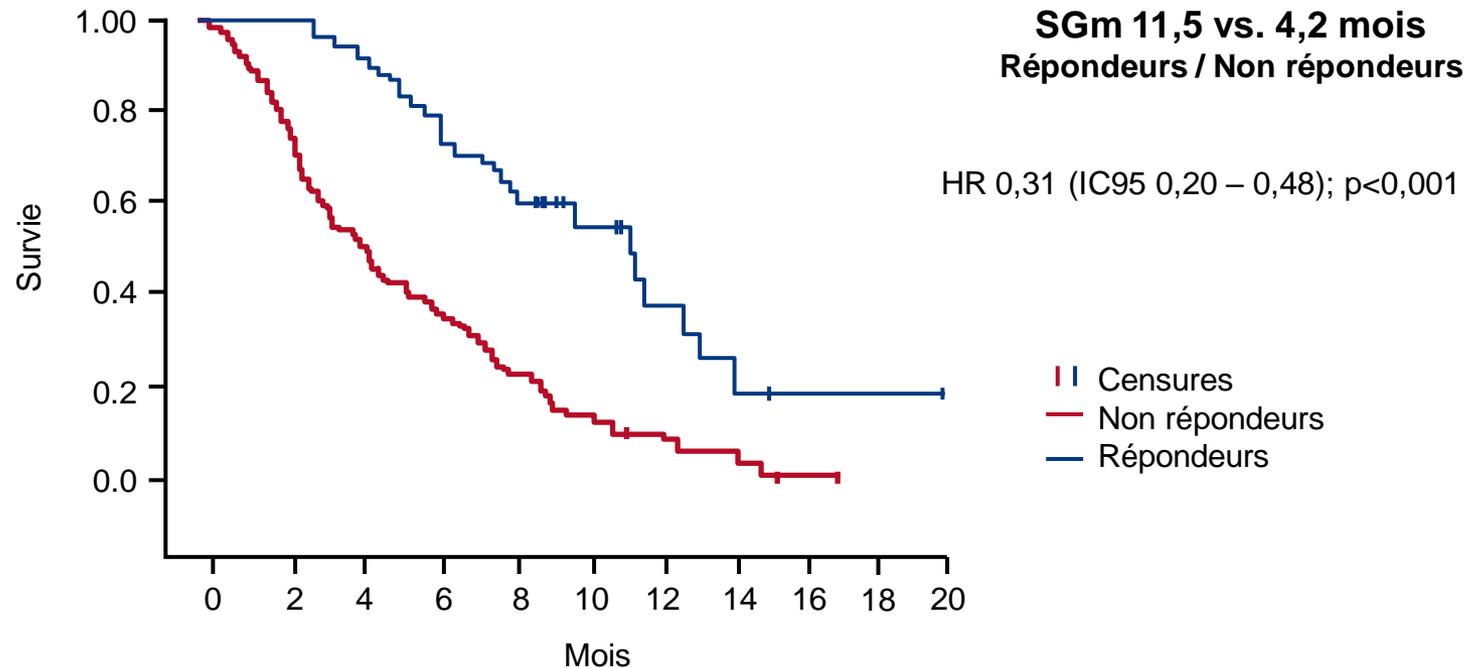
O-027: Une étude pivot de phase 3 de MABp1 dans le CCR avancé – Hickish T, et al

Résultats

Résultats rapportés par les patients	Non répondeurs	Répondeurs	p
Qualité de vie globale	-6,98	4,32	<0,001
Rôle	-13,43	3,87	<0,001
Emotionnel	-2,33	10,03	<0,001
Social	-6,71	10,16	<0,001
Douleur	16,19	-12,66	<0,001
Fatigue	13,08	-10,85	<0,001
Anorexie	17,34	-13,80	<0,001
Maladie stable (8 semaines), %	11,7	24,1	0,006
Incidence des EIGs (8 semaines), %	29,3	5,7	<0,01

O-027: Une étude pivot de phase 3 de MABp1 dans le CCR avancé – Hickish T, et al

Résultats



Conclusion

- Le traitement par anticorps MABp1 a significativement amélioré les taux de réponse clinique, ce qui s'est traduit par des bénéfices substantiels en survie globale

Cancer colorectal

DÉPISTAGE, BIOMARQUEURS ET MARQUEURS PRONOSTIQUES

O-012: Pronostic des métastases pulmonaires chez les patients avec CCRm: une méta-analyse ARCAD – Henriques J, et al

Objectif

- Evaluer le pronostic des métastases pulmonaires sur la SG des patients avec CCRm

Méthodologie

- Les essais cliniques de traitement de 1^e ligne impliquant des patients avec métastases pulmonaires ont été sélectionnés à partir de la base de données ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive)
- La SG a été évaluée entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes; l'association entre SG et métastases pulmonaires a été étudiée dans la population globale et dans 2 sous-groupes: ceux avec un site métastatique unique et ceux avec au moins 2 sites métastatiques
- Une approche par score de propension a été utilisée pour évaluer l'hétérogénéité en termes de caractéristiques à l'inclusion entre les patients avec et sans métastases pulmonaires

Note: basé seulement sur les données de l'abstract
Henriques et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr O-012

O-012: Pronostic des métastases pulmonaires chez les patients avec CCRm: une méta-analyse ARCAD – Henriques J, et al

Résultats

	Patients, n	SGm, mois	HR	IC95	p
Population globale	17 102		0,85	0,82 – 0,88	<0,0001
1 site métastatique avec métastases pulmonaires	955	24,9		22,7 – 27,2	
			0,71	0,67 – 0,75	<0,0001
1 site métastatique sans métastases pulmonaires	6399	20,0		18,7 – 21,6	
≥ 2 sites métastatiques avec métastases pulmonaires	5564	15,3		14,8 – 16,0	
			0,94	0,90 – 0,97	0,001
≥ 2 sites métastatiques sans métastases pulmonaires	4184	14,4		13,8 – 15,0	

Conclusions

- **Chez ces patients avec CCRm, les métastases pulmonaires étaient associées à une survie globale plus longue**
- **L'effet protecteur semble plus important chez les patients ayant seulement un site métastatique**

O-013: Un nouveau nomogramme pour estimer la survie à 12 semaines des patients avec CCRm réfractaire à la chimiothérapie – Pietrantonio F, et al

Objectif

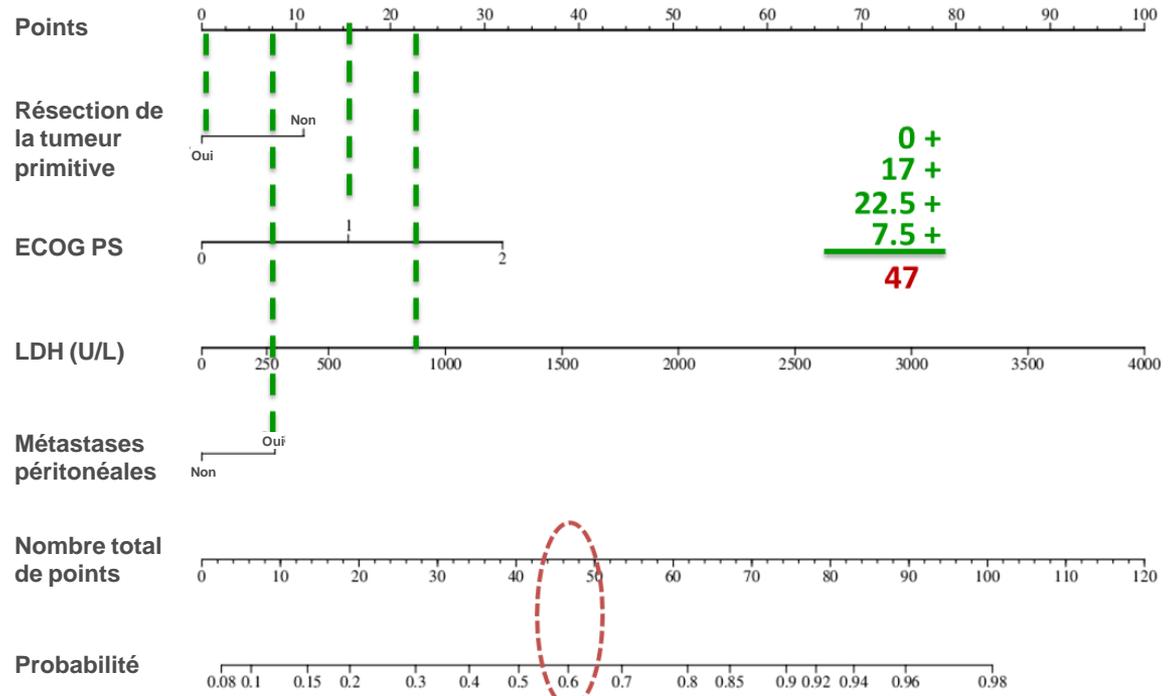
- Développer un outil (nomogramme) pour prédire la probabilité de décès au cours des 12 semaines suivant la date d'évaluation par l'investigateur du CCRm réfractaire

Méthodologie

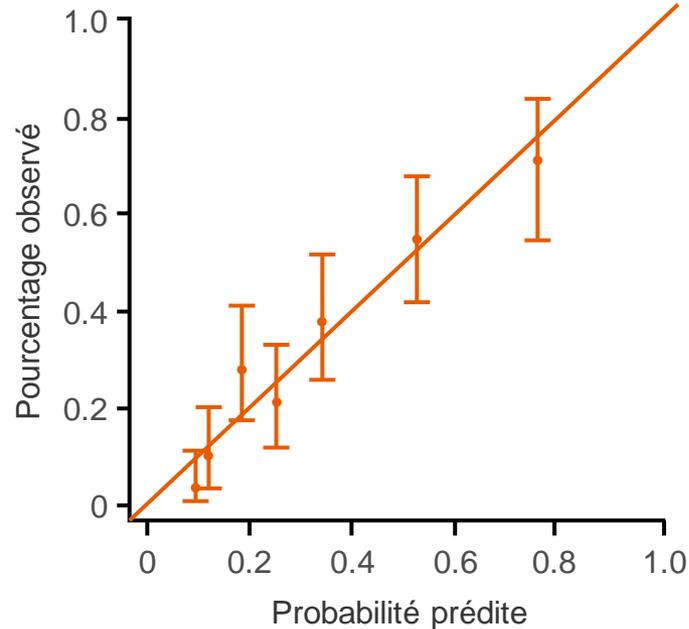
- Entre 2001 et 2014, les données de 515 patients avec CCRm et ECOG PS ≤ 2 ont été collectées dans 8 institutions italiennes
- Le caractère réfractaire était défini par une progression de la maladie pendant ou au cours des 12 semaines suivant la dernière administration d'un traitement standard approuvé, incluant fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotecan, bevacizumab, cetuximab ou panitumumab si (K)RAS WT, ou toxicité inacceptable
- Un nomogramme destiné à prédire la probabilité de décès au cours des 12 semaines suivantes a été établi en intégrant des variables pronostiques dans un modèle aléatoire de Forest
- Les variables ont été sélectionnées sur la significativité statistique RI, obtenues en permutant la variable réponse, et le nomogramme final a été obtenu par modèle logistique binaire incluant uniquement les variables significatives
- Les variables pronostiques d'intérêt étaient: sexe, âge, site de la tumeur primitive, résection tumorale, métastases synchrones, nombre et sites des métastases, ECOG PS, antigène carcinoembryonnaire, plaquettes, leucocytes, hémoglobine, ratio neutrophiles/lymphocytes, sodium, phosphatases alcalines, lactate déshydrogénase, intervalle de temps entre diagnostic des métastases et résistance au traitement, nombre de lignes antérieures, et statut mutationnel RAS et BRAF

O-013: Un nouveau nomogramme pour estimer la survie à 12 semaines des patients avec CCRm réfractaire à la chimiothérapie – Pietrantonio F, et al

Résultats



— La calibration interne était optimale avec le test de Hosmer-Lemeshow ($p=0,117$)



O-013: Un nouveau nomogramme pour estimer la survie à 12 semaines des patients avec CCRm réfractaire à la chimiothérapie – Pietrantonio F, et al

Résultats

- Les résultats obtenus dans la cohorte de développement de l'outil (n=411) ont été reproduits dans la cohorte de validation (n=359)

	Cohorte de développement (n=411)	Cohorte de validation (n=359)
Test de Hosmer-Lemeshow	p=0,117	p=0,0001
Index Harrell C (IC95)	0,778 (0,730 – 0,824)	0,722 (0,717 – 0,824)

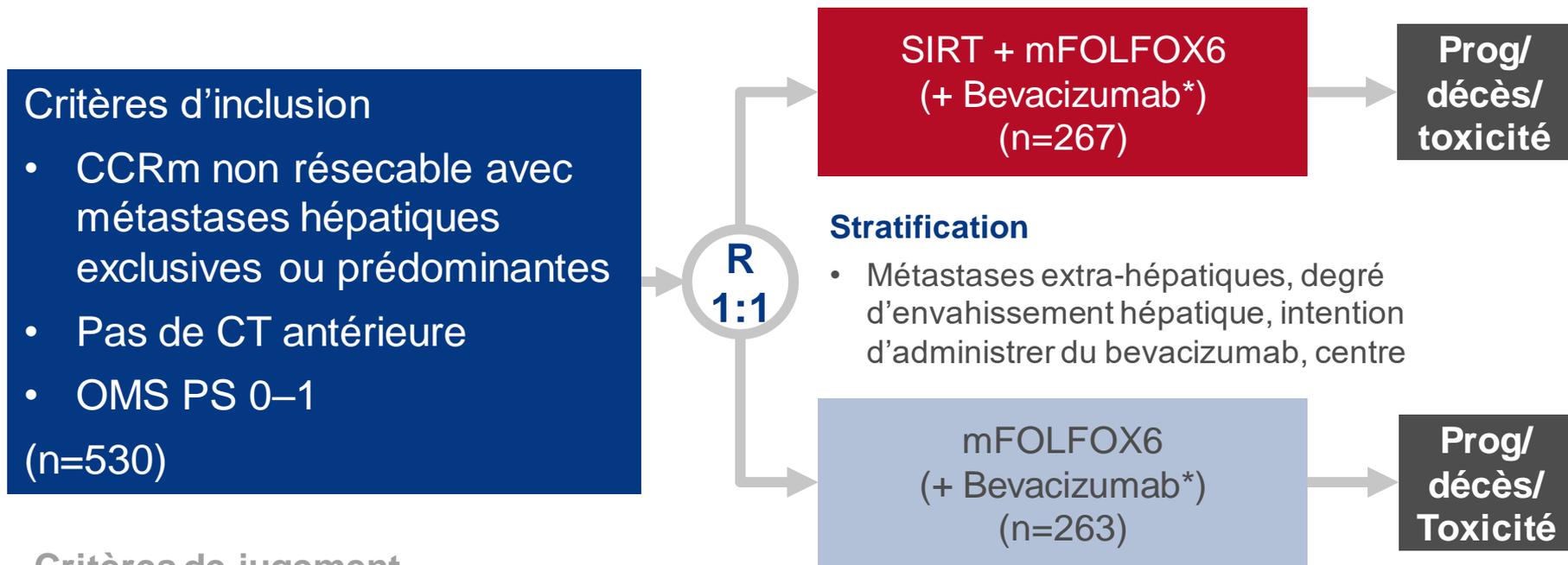
Conclusions

- Quatre variables (ECOG PS, résection, lactate déshydrogénase et métastases péritonéales) peuvent être utilisées pour prédire la probabilité de décès à 12 semaines chez les patients avec CCRm réfractaire**
- Le modèle développé est fiable et les résultats obtenus dans la cohorte de développement de l'outil ont pu être reproduits de façon adéquate dans la cohorte de validation**
- Ce nomogramme pourrait améliorer significativement la sélection des lignes tardives de traitement pour les patients avec CCRm dans la pratique clinique**
 - **Il pourrait aussi aider les chercheurs dans la détermination de l'espérance de vie pour assurer la cohérence de recrutement des patients dans les essais cliniques de phase précoce**

O-014: Evaluation de la profondeur de la réponse par un modèle volumétrique chez les patients avec CCRm : résultats de l'étude SIRFLOX – Heinemann V, et al

Objectif

- Evaluer la profondeur de la réponse à une 1^e ligne de mFOLFOX6 (+ bevacizumab à la discrétion de l'investigateur) + SIRT à base de microsphères de résines chargées à l'Y-90 comparé à mFOLFOX6 (± bevacizumab) chez des patients avec CCRm



Critères de jugement

- Profondeur de la réponse utilisant un nouveau modèle volumétrique; association entre réduction tumorale et charge tumorale à l'inclusion

SIRT: radiothérapie interne sélective;

*à la discrétion de l'investigateur

O-014: Evaluation de la profondeur de la réponse par un modèle volumétrique chez les patients avec CCRm : résultats de l'étude SIRFLOX – Heinemann V, et al

Résultats

	SIRT + mFOLFOX6 (± bevacizumab) (n=251)	mFOLFOX6 (± bevacizumab) (n=235)	p
Tous patients			
Volume médian à l'inclusion, cm ³ (IQR)	219,4 (451,7)	166,6 (427,7)	0,421
Profondeur moyenne de réponse, % (ET)	-75,0 (61,3)	-67,8 (82,9)	0,039
Temps médian jusqu'au nadir, jours (IQR)	266 (238)	206 (187)	<0,001
Charge tumorale ≤12%			
Volume médian à l'inclusion, cm ³ (IQR)	61,3	68,4 (87,6)	0,912
Profondeur moyenne de réponse, % (ET)	-72,5 (82,3)	-80,6 (34,0)	0,763
Temps médian jusqu'au nadir, jours (IQR)	243,5 (211)	220 (193)	0,152
SSP hépatique médiane, mois	15,1	12,2	0,112
Charge tumorale >12%			
Volume médian à l'inclusion, cm ³ (IQR)	512,0 (713,7)	439,9 (590,1)	0,188
Profondeur moyenne de réponse, % (ET)	-77,5 (29,2)	-57,2 (109,2)	0,003
Temps médian jusqu'au nadir, jours (IQR)	298 (246)	196 (176)	<0,001
SSP hépatique médiane, mois	27,2	13,1	0,003

O-014: Evaluation de la profondeur de la réponse par un modèle volumétrique chez les patients avec CCRm : résultats de l'étude SIRFLOX – Heinemann V, et al

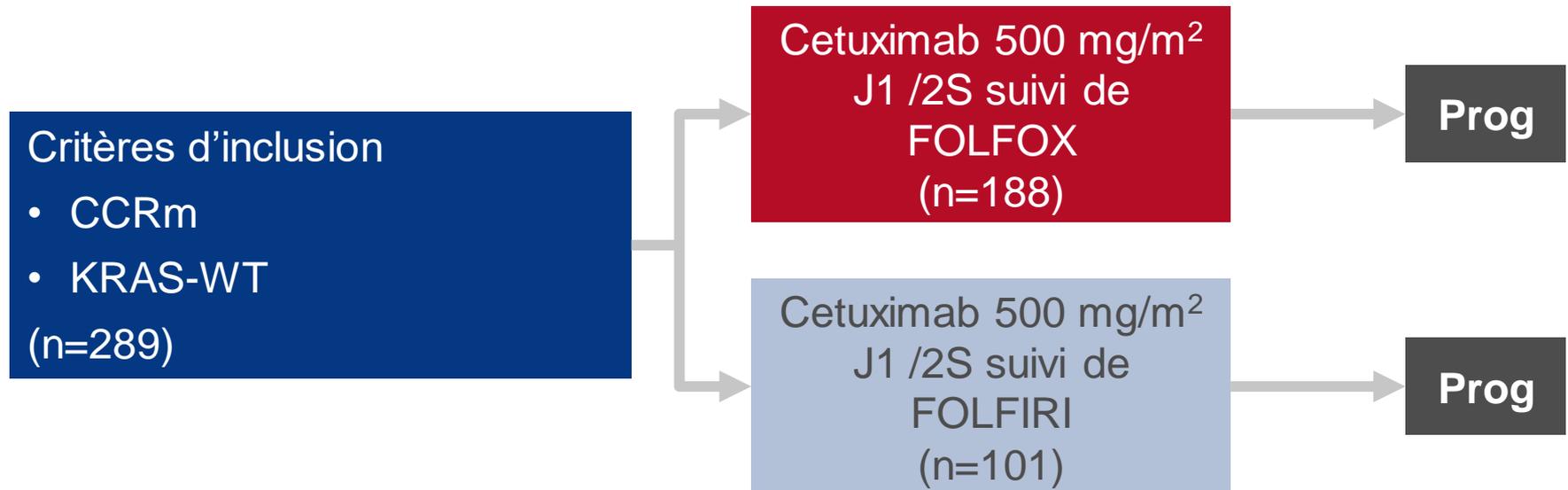
Conclusions

- La profondeur de la réponse hépatique était significativement plus élevée chez les patients recevant une SIRT avec microsphères chargées à l'Y-90, par rapport à la chimiothérapie seule
- Les patients avec charge tumorale à l'inclusion $>12\%$ avaient une SSP hépatique (progression hépatique comme 1^e événement) significativement plus longue avec la SIRT, alors que ceux qui avaient une charge tumorale $\leq 12\%$ bénéficiaient d'un impact plus important sur le taux de RC
- Ceci pourrait fournir un outil prédictif utile de la SSP hépatique

O-015: Association entre profondeur de la réponse et survie chez les patients avec CCRm RAS-wild-type (wt) recevant en 1^e ligne FOLFOX ou FOLFIRI plus cetuximab toutes les 2 semaines dans l'étude APEC – Cheng A-L, et al

Objectif

- Evaluer l'association entre profondeur de la réponse, SSP et SG chez des patients avec CCRm RAS-WT de l'étude APEC



Critère principal

- Profondeur de la réponse (définie comme le degré de réduction tumorale maximale)

Critères secondaires

- SSP, SG, TRG, tolérance

O-015: Association entre profondeur de la réponse et survie chez les patients avec CCRm RAS-wild-type (wt) recevant en 1^e ligne FOLFOX ou FOLFIRI plus cetuximab toutes les 2 semaines dans l'étude APEC – Cheng A-L, et al

Résultats

	Total	Cetuximab + FOLFOX	Cetuximab + FOLFIRI
TRG, %	64,7	62,7	68,4
SSPm, mois	13,0	13,3	12,8
SGm, mois	28,4	27,8	28,7
Profondeur de réponse médiane, % (IQR)	62,2 (39,1 – 80,0)	62,2 (40,0 – 80,7)	62,5 (38,1 – 79,0)
Délai médian jusqu'au nadir de taille tumorale, mois (IC95)	5,9 (5,6 – 7,6)	5,9 (5,6 – 7,6)	7,4 (5,1 – 9,2)

O-015: Association entre profondeur de la réponse et survie chez les patients avec CCRm RAS-wild-type (wt) recevant en 1^e ligne FOLFOX ou FOLFIRI plus cetuximab toutes les 2 semaines dans l'étude APEC – Cheng A-L, et al

Conclusions

- Ces résultats sont cohérents avec ceux d'analyses de sous-groupes antérieures, à partir d'études pivotales analogues évaluant CT + cetuximab hebdomadaire
- La profondeur de réponse semble être un indicateur de réponse sensible et elle est probablement associée à la SSP et à la SG
- L'étude de phase 2 APEC suggère que les patients avec CCRm RAS-WT pourraient bénéficier de la poursuite du traitement par FOLFOX ou FOLFIRI + cetuximab plutôt que de subir des interruptions de traitement, pour obtenir une réduction tumorale maximale

O-016: Un marqueur pronostique du cancer colorectal: analyses combinées de la ploïdie et du stroma – Fotheringham S, et al

Objectif

- Evaluer la valeur pronostique de la ploïdie de l'ADN et du stroma tumoral chez les patients avec CCR au stade précoce

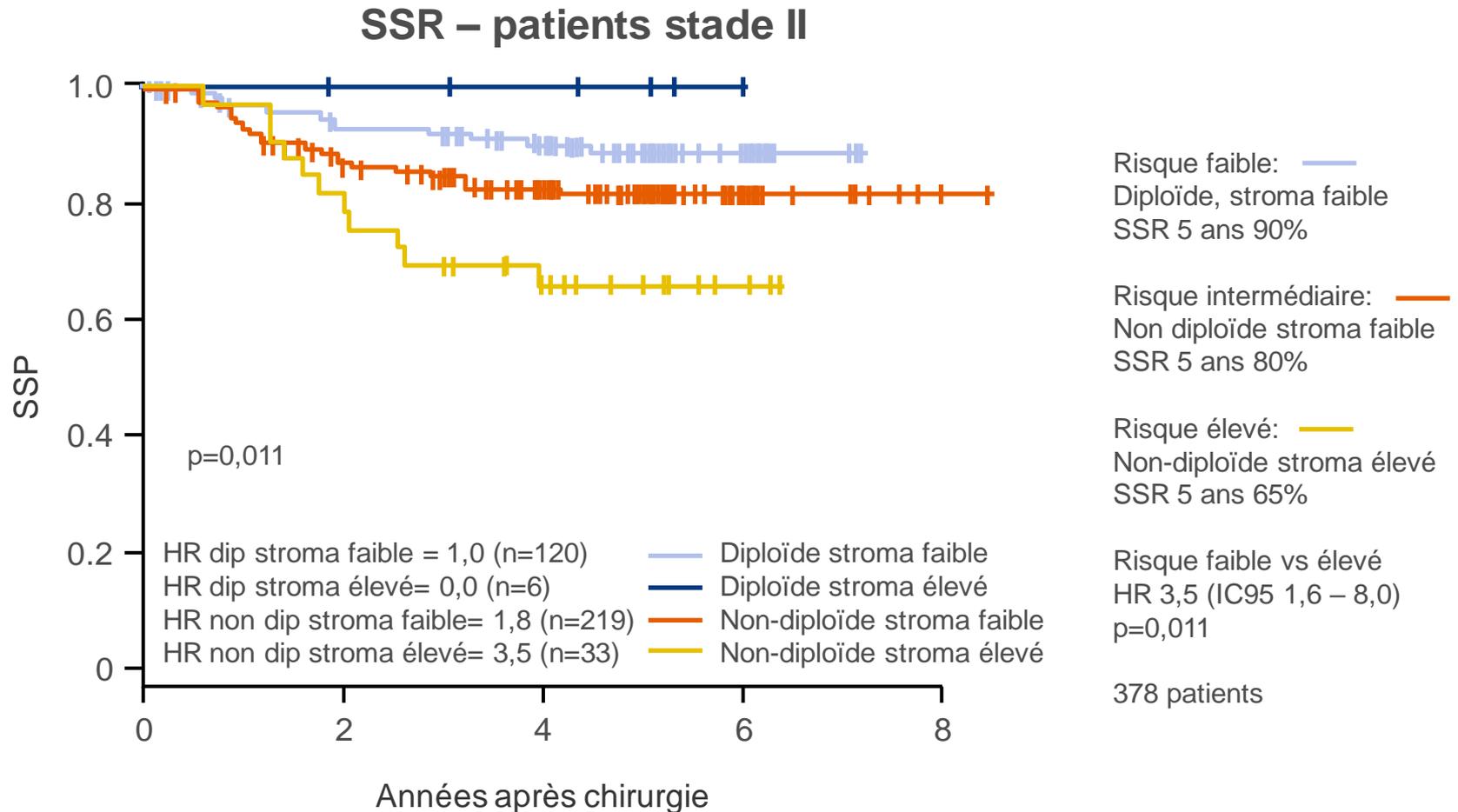
Méthodologie

- Analyse du contenu de l'ADN (ploïdie) et de la fraction de stroma tumoral par méthodes d'imagerie digitale automatisée sur échantillons de tissu FFPE de 1074 patients enrôlés dans l'étude QUASAR2*
- Critères d'inclusion:
 - CCR de stade III ou stade II à haut risque
 - Résection complète sans maladie résiduelle
- *Analyses de la ploïdie*
 - Echantillons classés comme diploïdes (faible risque) si l'ADN contenait 2N
 - Echantillons classés comme tétraploïdes (risque élevé) si l'ADN contenait $\geq 4N$
- *Analyses du stroma*
 - Le pourcentage de stroma était déterminé par coloration H&E
 - Stroma élevé: $\geq 50\%$ (risque élevé)
 - Stroma faible: $< 50\%$ (risque faible)

*Etude de capécitabine + bevacizumab en adjuvant

O-016: Un marqueur pronostique du cancer colorectal: analyses combinées de la ploïdie et du stroma – Fotheringham S, et al

Résultats



O-016: Un marqueur pronostique du cancer colorectal: analyses combinées de la ploïdie et du stroma – Fotheringham S, et al

Conclusions

- **Les patients avec CCR de stade II à haut risque peuvent être divisés en groupes de risque, basés sur une combinaison de la mesure de la ploïdie de l'ADN et du stroma**
- **Les études pathologiques digitales automatisées pourraient faciliter l'adoption des analyses de biomarqueurs dans les stratégies de prise en charge**
- **L'étude d'échantillons supplémentaires (n=2 500) pourront confirmer ces résultats dans une population plus large**
- **Le but ultime est de développer un test pronostique qui pourrait être proposé aux patients pour faciliter l'information sur l'utilisation de traitements adjuvants après la chirurgie**

O-017: Les variants des polymorphismes nucléotidiques simples pour TGFBR1 et SMAD7 peuvent-ils modifier les recommandations de dépistage du cancer colorectal? – Mahon GAT, et al

Objectif

- Evaluer le rôle de marqueurs génétiques sanguins en amont du dépistage du CCR

Méthodologie

- Des échantillons sanguins ont été prélevés chez 187 patients avec CCR et 94 sujets contrôles sains dans une population caucasienne européenne
- Après extraction du gDNA, des séquences sélectionnées ont été amplifiées par PCR suivie de l'analyse de la courbe de fusion
- Le statut du polymorphisme nucléotidique simple (SNP) pour TGFBR1 (rs334348) et SMAD7 (rs4939827) a été déterminé pour chaque sujet
- L'association entre la fréquence allélique pour les différents SNP et le statut CCR a été évaluée par régression logistique

Critère principal

- Développement d'un index pour distinguer les sujets à haut risque des sujets à bas risque

Critères secondaires

- Différents seuils de l'index ont été étudiés pour optimiser la performance économique du test pour différents coûts relatifs des faux positifs et faux négatifs

Basé sur les données d'abstract uniquement

Mahon et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr O-017

O-017: Les variants des polymorphismes nucléotidiques simples pour TGFBR1 et SMAD7 peuvent-ils modifier les recommandations de dépistage du cancer colorectal? – Mahon GAT, et al

Résultats

- Une association additive hautement significative entre l'allèle G et le CCR a été observée pour TGFBR1
 - Les 2 génotypes AG (hétérozygotie) et GG (homozygotie) étaient associés avec un risque relatif progressivement accru de CCR par rapport au génotype AA (OR 3.43; $p < 0,00005$)
 - Il n'y avait pas d'effet significatif supplémentaire de la dominance (OR 0,70; $p = 0,216$)
- Bien qu'il n'y ait pas d'effet additif significatif, i.e. les risques associés aux génotypes CC et TT étaient similaires (OR 1,00; $p = 0,987$) pour SMAD7, il y avait un effet significatif de la dominance et l'hétérozygotie CT était associée à un risque plus faible (OR 0,50; $p = 0,014$)
- La sensibilité a été calculée comme le ratio des tests positifs parmi les cas sur le nombre total de cas et la spécificité comme le ratio des tests négatifs des contrôles sur le nombre total de contrôle
- Le compromis entre spécificité et sensibilité a été analysé par courbe ROC
 - Quand la sensibilité était de 0,33, la spécificité était de 0,96; quand la sensibilité était de 0,65, la spécificité était de 0,65; et quand la sensibilité était de 0,87, la spécificité était de 0,33

O-017: Les variants des polymorphismes nucléotidiques simples pour TGFBR1 et SMAD7 peuvent-ils modifier les recommandations de dépistage du cancer colorectal? – Mahon GAT, et al

Conclusions

- **Ces résultats suggèrent que si l'on est capable de définir un groupe à risque nettement plus élevé, des coloscopies répétées pourraient être réalisées plus précocement que ce qui est préconisé par les recommandations**
- **Ces tests peu onéreux, qui n'ont besoin d'être réalisés qu'une fois, peuvent être faits à tout âge, et beaucoup plus tôt que ce qui est préconisé dans les recommandations**

O-018: Application clinique du séquençage de nouvelle génération ciblé pour les patients avec cancer colorectal: une expérience multicentrique belge – Fontanges Q, et al

Objectif

- Faire le bilan d'une expérience clinique de 3 ans utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS) pour l'évaluation des altérations moléculaires associées au CCR

Méthodologie

- Les mutations de 22 gènes liés au cancer peuvent être détectées par Ion Torrent AmpliSeq panel cancer colon/poumon; cet outil a été utilisé prospectivement en pratique clinique via la méthode accréditée BELAC ISO 15189
- De l'ADN issu de matériel FFPE de 741 tumeurs colorectales, incluant des tumeurs primitives et des métastases, a été collecté dans 14 institutions différentes et soumis au NGS ciblé en utilisant la machine Ion Torrent Personal Genome

O-018: Application clinique du séquençage de nouvelle génération ciblé pour les patients avec cancer colorectal: une expérience multicentrique belge – Fontanges Q, et al

Résultats

- Le nombre moyen (range) de mutations par tumeur était de 1,6 (0 – 5)
- Au moins une mutation a été observée dans 650 (89,4%) échantillons
 - Les plus fréquentes étaient TP53 (61,8%) et KRAS (46,1%)

Gènes	Echantillons avec mutations, %	
	Dans cette étude	Base de données cBioPortal
KRAS	46,1	42 – 55
NRAS	4,4	2,8 – 9
BRAF	10,7	4,3 – 9,9
PIK3CA	13,8	14,8 – 30,6
ERBB2		
Mutation	0,4	2,8 – 4
Amplification	0,3	3,1
AKT1	0,1	0,9 – 1,4

O-018: Application clinique du séquençage de nouvelle génération ciblé pour les patients avec cancer colorectal: une expérience multicentrique belge – Fontanges Q, et al

Conclusions

- Ces résultats démontrent que le test AmpliSeq panel cancer colon/poumon peut être utilisé en routine pour fournir des informations cliniques pertinentes chez les patients avec CCR, ces informations pouvant être utilisées pour faciliter les décisions thérapeutiques

O-024: Analyse du statut RAS à partir de l'ADN tumoral circulant comme marqueur de substitution du statut mutationnel des échantillons tumoraux dans le CCRm et son impact sur la sélection des patients pour le traitement anti-EGFR – Grasselli J, et al

Objectif

- Evaluer l'efficacité de l'évaluation du statut RAS par utilisation de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) vs étude standard pour établir l'éligibilité au traitement anti-EGFR chez les patients avec CCRm

Méthodologie

- Le statut RAS a été évalué en utilisant la technologie BEAMing sur plasma et tissu tumoral FFPE ou test de RAS standard par qPCR or pyroséquençage sur tissu tumoral FFPE chez 147 patients avec CCRm

	Standard tumeur	BEAMing tumeur	BEAMing plasma
Sensibilité du test RAS, %	1 – 5	1	0,02 – 0,04

CRITÈRE PRINCIPAL

- Taux de concordance pour l'évaluation de RAS

CRITÈRES SECONDAIRES

- SSP, SG

O-024: Analyse du statut RAS à partir de l'ADN tumoral circulant comme marqueur de substitution du statut mutationnel des échantillons tumoraux dans le CCRm et son impact sur la sélection des patients pour le traitement anti-EGFR – Grasselli J, et al

Résultats

Analyse de concordance		BEAMing plasma	
		RAS MUTÉ	WT
Standard tumeur	RAS MUTÉ	49	5
	WT	10	83
	Total	59	88

- Concordance globale: 89,8%; index Kappa 0,81 (IC95 0,71 – 0,90)
 - RAS mutant: 40,1% avec BEAMing sur plasma vs 36,7% avec standard sur tumeur

Analyse de discordance: mutations détectées uniquement sur la tumeur

Standard tumeur	BEAMing plasma	BEAMing tumeur	Codon	Lignes CT antérieures	Explication possible
MUT	WT	MUT	KRAS G12	0	Peu de tissu*
MUT	WT	MUT	KRAS G12	2	
MUT	WT	MUT	KRAS G12	0	Perte de ctDNA
MUT	WT	MUT	NRAS G13	0	
MUT	WT	WT	KRAS Q61	0	Hétérogénéité moléculaire

*Peu de métastases hépatiques <1 cm, 3 petits implants péritonéaux

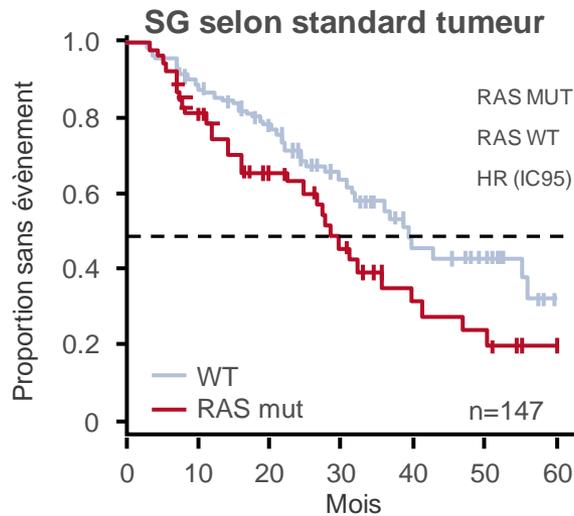
O-024: Analyse du statut RAS à partir de l'ADN tumoral circulant comme marqueur de substitution du statut mutationnel des échantillons tumoraux dans le CCRm et son impact sur la sélection des patients pour le traitement anti-EGFR – Grasselli J, et al

Résultats

Analyse de discordance: mutations détectées uniquement dans le plasma					
Standard tumeur	BEAMing plasma	BEAMing tumeur	Codon	Lignes de CT antérieures	Explication possible
WT	MUT	MUT	KRAS G12	2	Sensibilité du standard
WT	MUT	MUT	KRAS A146	0	
WT	MUT	MUT	KRAS A146	0	
WT	MUT	MUT	NRAS Q61	1	
WT	MUT	MUT	NRAS Q61	0	
WT	MUT	WT	KRAS G12	1	Hétérogénéité moléculaire
WT	MUT	WT	KRAS G12	0	
WT	MUT	NA	KRAS Q61	2	
WT	MUT	WT	KRAS Q61	0	
WT	MUT	WT	NRAS Q61	1	
RAS WT 2e et 3e ligne		Standard tumeur (n=51)		BEAMing plasma (n=47)	
SSPm, mois (IC95)		8,7 (6,43 – 10,23)		8,7 (6,77 – 11,27)	

O-024: Analyse du statut RAS à partir de l'ADN tumoral circulant comme marqueur de substitution du statut mutationnel des échantillons tumoraux dans le CCRm et son impact sur la sélection des patients pour le traitement anti-EGFR – Grasselli J, et al

Résultats

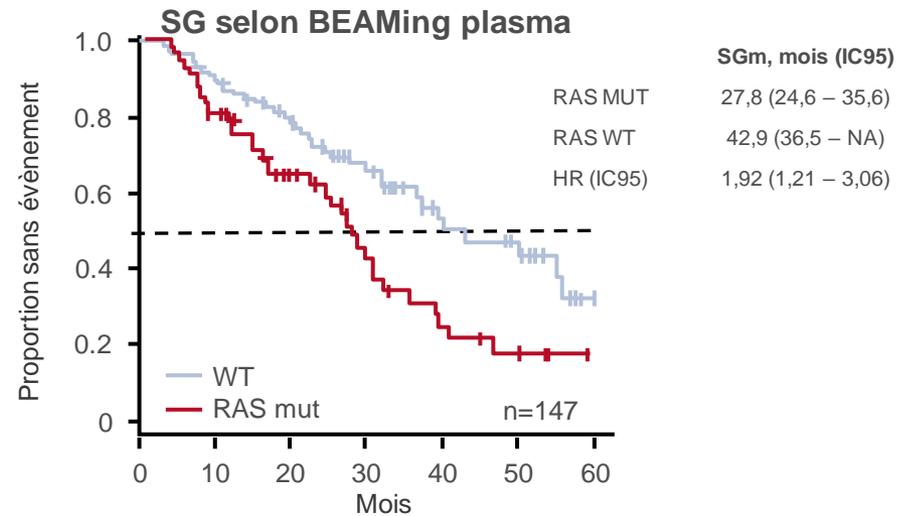


SGm, mois (IC95)

RAS MUT 28,7 (24,9 – 41,3)

RAS WT 39,1 (32,1 – NA)

HR (IC95) 1,65 (1,04 – 2,64)



SGm, mois (IC95)

RAS MUT 27,8 (24,6 – 35,6)

RAS WT 42,9 (36,5 – NA)

HR (IC95) 1,92 (1,21 – 3,06)

Conclusions

- Un taux de concordance de 89,8% a été obtenu entre le test de RAS sur ctDNA et test standard sur tissu tumoral chez des patients avec CCRm éligibles au traitement anti-EGFR
- Le test de RAS sur plasma par BEAMing identifie une population répondant aux traitements anti-EGFR avec la même précision que le test standard sur la tumeur
- Les discordances pourraient être expliquées par la sensibilité de la technique, une hétérogénéité temporelle ou spatiale et une faible charge tumorale
- La faisabilité et la facilité de l'analyse du ctDNA pourraient significativement influencer la pratique clinique pour la sélection des patients aux traitements anti-EGFR

Cancer colorectal

CANCER DU COLON

O-010: Etude internationale randomisée de phase III de non infériorité comparant 3 vs 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pour cancer du colon : données de compliance et tolérance de l'étude japonaise ACHIEVE – Eto T, et al

Objectif

- Evaluer la compliance et la tolérance dans l'étude de phase 3 ACHIEVE

Méthodologie

- Patients avec cancer du colon de stade III (n=1313)
- Les patients ont reçu 3 mois (n=651) ou 6 mois (n=650) de traitement adjuvant à base d'oxaliplatine (mFOLFOX6 ou XELOX)

Note: basé sur les données d'abstract uniquement

Eto et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr O-010

O-010: Etude internationale randomisée de phase III de non infériorité comparant 3 vs 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pour cancer du colon : données de compliance et tolérance de l'étude japonaise ACHIEVE – Eto T, et al

Résultats

	3 mois		6 mois	
	mFOLFOX6	XELOX	mFOLFOX6	XELOX
Compliance, %	87,6	69,6	85,9	58,7
Arrêt définitif pour toxicité, %	11,5		28,7	
Els grade 3/4, %	28,7		42,8	
Neuropathie grade ≥2, %	13,6		36,5	

Els grade 3/4, %	mFOLFOX6	XELOX
Neutropénie	30,4	12,4
Anorexie	1,9	5,1
Diarrhée	1,3	5,5

O-010: Etude internationale randomisée de phase III de non infériorité comparant 3 vs 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pour cancer du colon : données de compliance et tolérance de l'étude japonaise ACHIEVE – Eto T, et al

Conclusions

- mFOLFOX6 etXELOX ont été tous deux bien tolérés
- Il y avait cependant une différence dans les toxicités de grade 3–4 liées au 5FU, les patients du bras 6 mois ayant des taux significativement plus élevés que ceux du bras 3 mois
- De plus, la compliance était meilleure dans le bras 3 mois

Cancer colorectal

CANCER DU RECTUM

O-019: Résultats de STAR-01, une étude randomisée de phase III comparant la radiochimiothérapie préopératoire avec ou sans oxaliplatine dans le cancer du rectum localement avancé

– Lonardi S, et al

Objectif

- Etudier l'effet de l'addition d'oxaliplatine à la radiochimiothérapie pelvienne préopératoire à base de 5FU chez les patients avec cancer du rectum localement avancé résécable

Critères d'inclusion

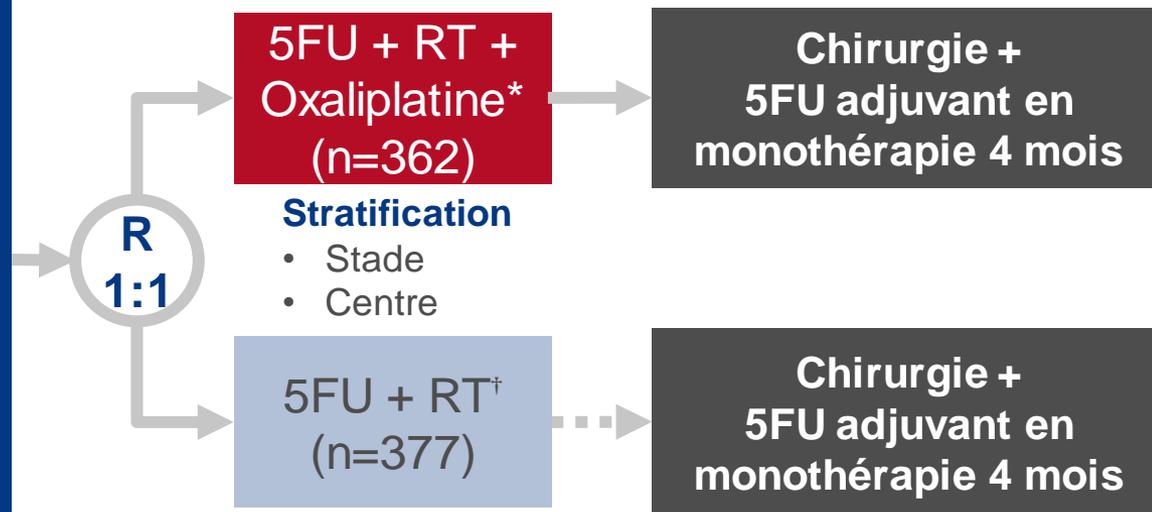
- Adénocarcinome du rectum résécable prouvé par biopsie dans les 12 cm de la marge anale avec preuve radiologique d'envahissement ganglionnaire ou de la graisse périrectale
- (n=747)

Critère principal

- SG

*Perfusion 5FU (225 mg/m²/j) + RT pelvienne externe (50,4 Gy en 28 fractions quotidiennes) + oxaliplatine hebdomadaire (60 mg/m² x 6);

†Perfusion 5FU (225 mg/m²/j) + RT pelvienne externe (50,4 Gy en 28 fractions quotidiennes)



5FU + RT + Oxaliplatine* (n=362)

Stratification

- Stade
- Centre

5FU + RT† (n=377)

Chirurgie +
5FU adjuvant en
monothérapie 4 mois

Chirurgie +
5FU adjuvant en
monothérapie 4 mois

Critères secondaires

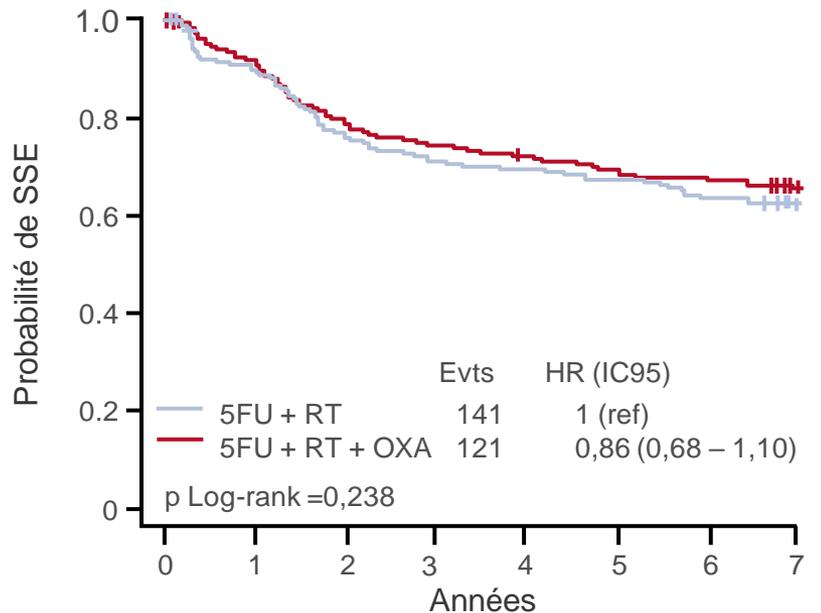
- Incidence cumulée des métastases à distance

O-019: Résultats de STAR-01, une étude randomisée de phase III comparant la radiochimiothérapie préopératoire avec ou sans oxaliplatine dans le cancer du rectum localement avancé – Lonardi S, et al

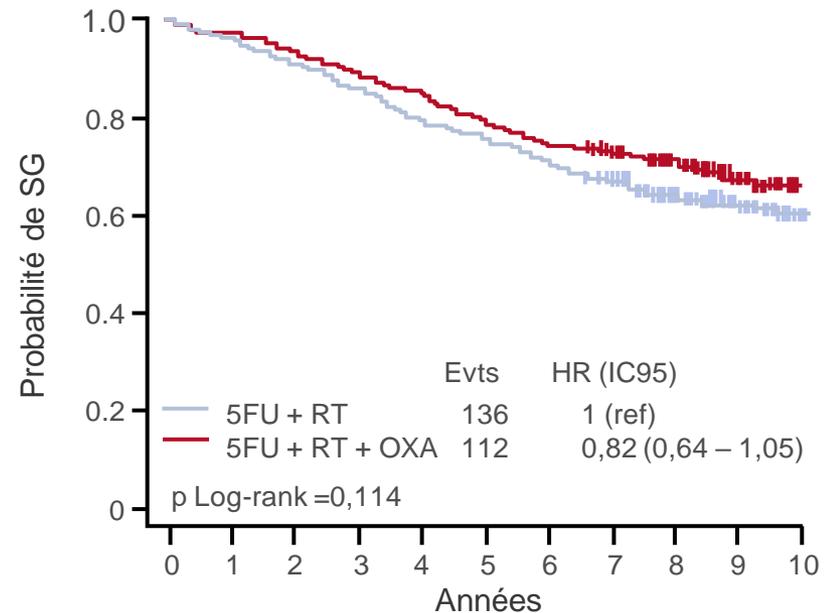
Résultats

- Au 31 décembre 2015, il y avait eu 248 décès avec un suivi médian de 8,9 ans (IQR 8,1–9,9) et 94,3% des patients avaient eu $\geq 90\%$ du suivi prévu

Survie sans évènement



SG



N

5FU + RT	377	329	278	262	253	246	234	220
5FU + RT + OXA	362	325	280	266	257	247	238	230

N

5FU + RT	377	364	345	326	302	290	271	248	184	114	50
5FU + RT + OXA	362	352	339	325	311	291	274	261	210	116	53

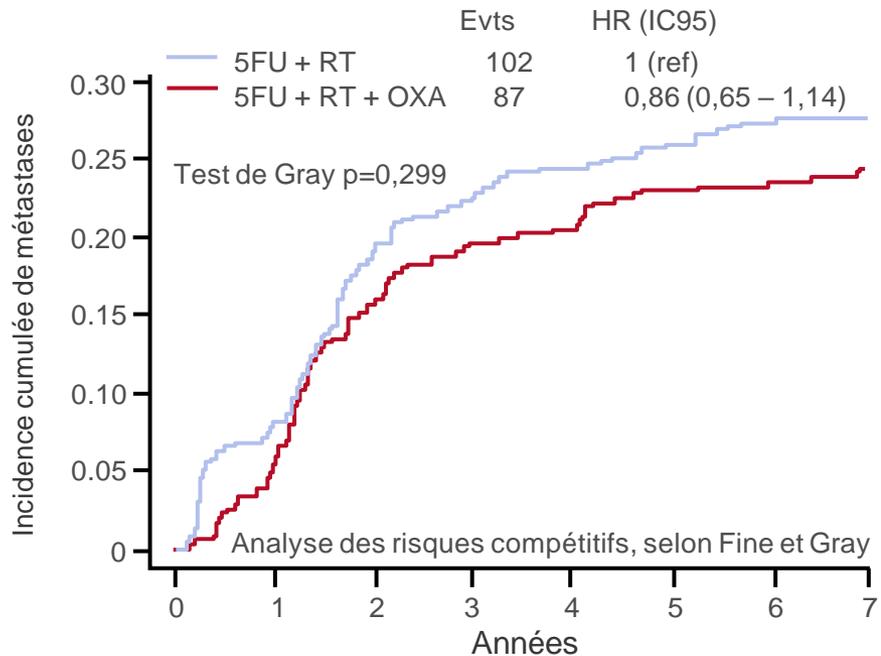
O-019: Résultats de STAR-01, une étude randomisée de phase III comparant la radiochimiothérapie préopératoire avec ou sans oxaliplatine dans le cancer du rectum localement avancé

– Lonardi S, et al

Résultats

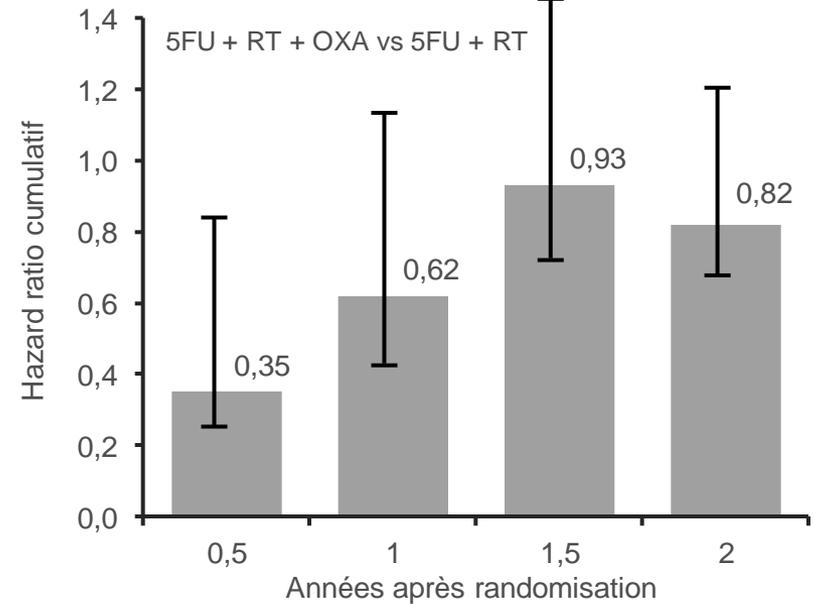
- Un nombre significativement plus important de patients du bras 5FU + RT avait des métastases au moment de la chirurgie (n=16, 4,2%) par rapport aux patients du bras 5FU + RT + oxaliplatine (n=2, 0,5%; p=0,001)

Métastases à distance – incidence cumulée



Métastases à distance – évolution du HR

Sous répartition des modèles à hasards proportionnels pour les risques compétitifs, Fine et Gray



N	0	1	2	3	4	5	6	7
5FU + RT	377	336	287	272	201	254	245	245
5FU + RT + OXA	362	331	290	273	266	252	243	234

O-019: Résultats de STAR-01, une étude randomisée de phase III comparant la radiochimiothérapie préopératoire avec ou sans oxaliplatine dans le cancer du rectum localement avancé

– Lonardi S, et al

Résultats

Cause de décès, n (%)	5FU + RT	5FU + RT + oxaliplatine
Maladie	92 (24,4)	77 (21,3)
Toxicité	1 (0,2)	2 (0,5)
Autre	29 (7,7)	24 (6,6)
Inconnu	14 (3,7)	9 (2,5)
Total	136 (36,1)	112 (30,9)

Conclusions

- Ces résultats indiquent un bénéfice faible mais continu de l'oxaliplatine sur le développement des métastases à distance; bien que non statistiquement significatifs, ces résultats sont en faveur de l'hypothèse de l'étude, d'un effet systémique de l'oxaliplatine hebdomadaire concomitant à la radiochimiothérapie préopératoire
- Cette différence s'accompagne d'une réduction moins importante que prévue du risque relatif de décès, avec un bénéfice à long terme de 3% (5 ans) à 6% (8 ans)

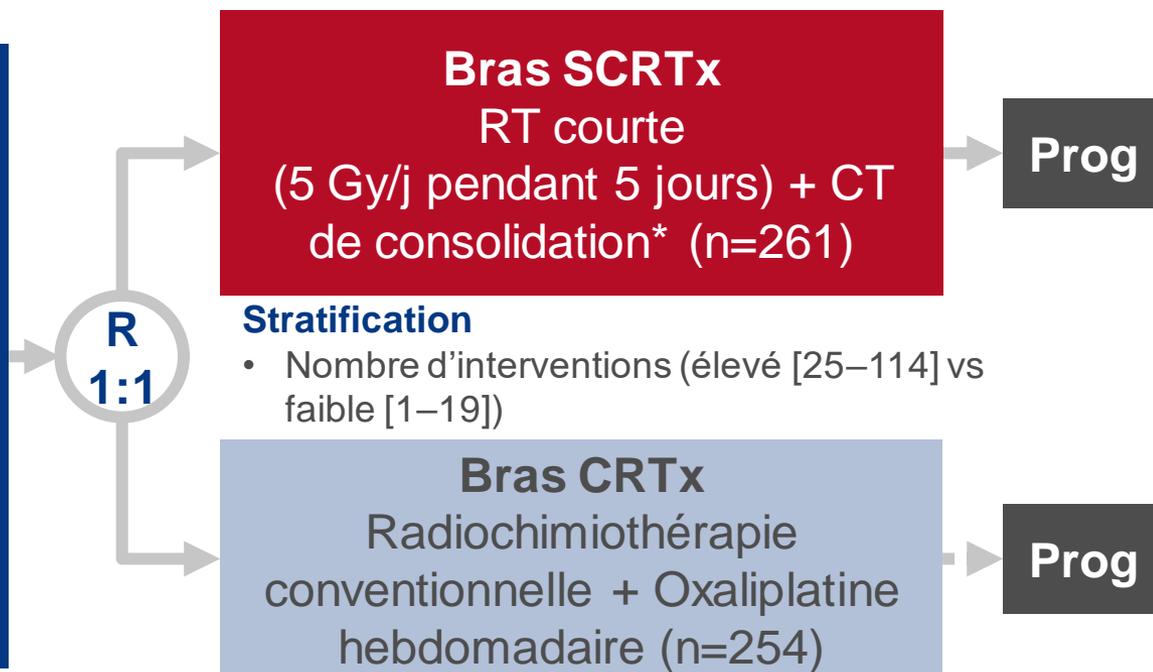
O-020: Impact de l'expérience chirurgicale du centre sur l'issue du traitement des tumeurs du rectum cT3 ou cT4 fixées dans une étude de phase III comparant la radiochimiothérapie préopératoire et la radiothérapie courte avec chimiothérapie de consolidation (étude Polish-II) – Wyrwicz L, et al

Objectif

- Etudier si l'expérience chirurgicale du centre investigateur a une influence sur les résultats de la RT conventionnelle chez des patients avec cancer du rectum localement avancé

Critères d'inclusion

- Cancer du rectum localement avancé
 - Répondeur/stable après 3 cycles de GemCap
 - OMS PS 0–2
 - Diamètre tumoral maximal 7 cm
- (n=545)



Critères de jugement

- SSR, SG (rapportée précédemment)

Note: basé sur des données d'abstract uniquement

*3 cycles de 5FU/leucovorine + oxaliplatine en schéma FOLFOX4

Wyrwicz et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr O-020

O-020: Impact de l'expérience chirurgicale du centre sur l'issue du traitement des tumeurs du rectum cT3 ou cT4 fixées dans une étude de phase III comparant la radiochimiothérapie préopératoire et la radiothérapie courte avec chimiothérapie de consolidation (étude Polish-II) – Wyrwicz L, et al

Résultats

- Le taux de résection R0 était amélioré dans les centres à haut volume d'interventions vs faible volume (80% vs 72%)
- Après un suivi de 3 ans, la SG était significativement plus élevée chez les patients du bras SCRTx (78%) que chez ceux du bras CRTx (64%; $p < 0,05$)
- La proportion de patients en vie après 5 ans était de 75% et 60% dans les bras SCRTx et CRTx, respectivement
- Aucune différence de taux de résection R0 ($p = 0,54$) ou de SG ($p = 0,718$) n'a été observée dans les centres à faible volume d'interventions

O-020: Impact de l'expérience chirurgicale du centre sur l'issue du traitement des tumeurs du rectum cT3 ou cT4 fixées dans une étude de phase III comparant la radiochimiothérapie préopératoire et la radiothérapie courte avec chimiothérapie de consolidation (étude Polish-II) – Wyrwicz L, et al

Conclusions

- **L'association d'une radiothérapie courte et d'une chimiothérapie de consolidation est un traitement efficace chez les patients avec cancer du rectum localement avancé**
- **Dans les centres ayant une expérience importante pour la chirurgie colorectale, ce traitement améliore la survie par rapport à la radiochimiothérapie préopératoire conventionnelle**
- **Cependant, un suivi plus long est nécessaire pour confirmer les taux de survie plus importants sans amélioration significative du contrôle local**

O-021: Stratégie personnalisée pour les cancers du rectum localement avancés: résultats préliminaires d'une étude multicentrique de phase II (GRECCAR 4) – Rouanet P, et al

Objectif

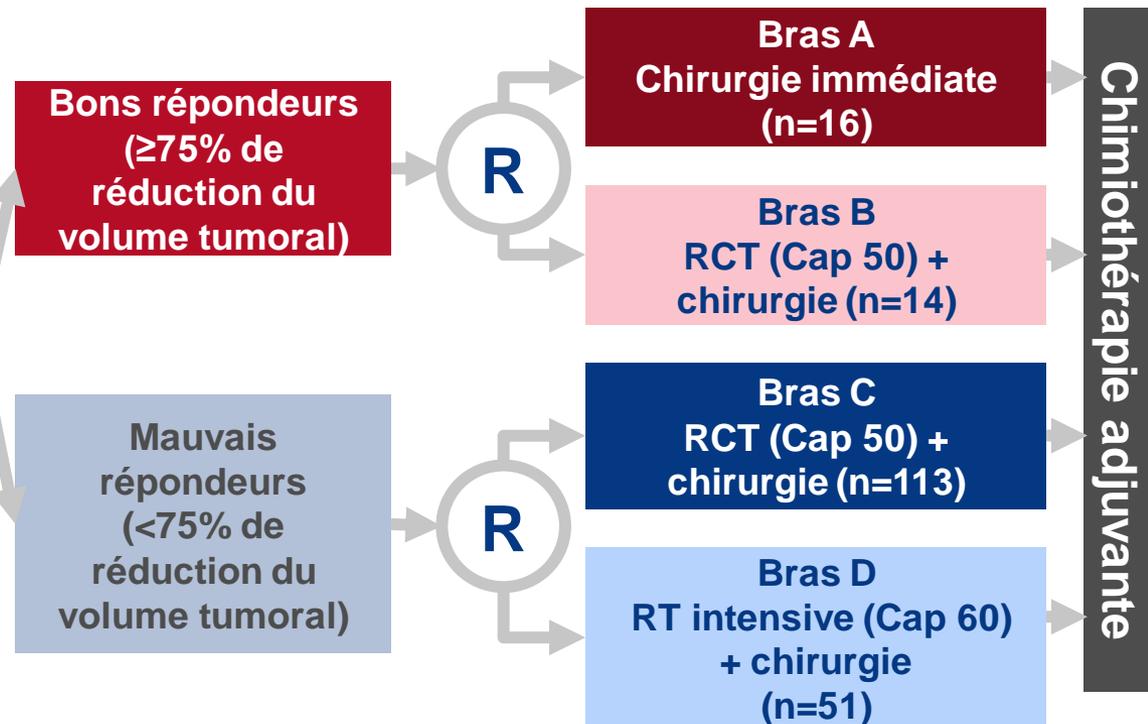
- Evaluer la faisabilité d'une prise en charge personnalisée des carcinomes du rectum localement avancés selon la réponse tumorale précoce à une chimiothérapie d'induction courte et intensive (triplet), tout en respectant un taux de résection R0 minimal de 90% dans tous les bras

Critères d'inclusion

- Réponse tumorale après CT d'induction (FOLFIRINOX) évaluée par résonance magnétique nucléaire (n=206)

Critères principaux

- Tolérance, efficacité



O-021: Stratégie personnalisée pour les cancers du rectum localement avancés: résultats préliminaires d'une étude multicentrique de phase II (GRECCAR 4) – Rouanet P, et al

Résultats

- La comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion a révélé des différences entre les bons et les mauvais répondeurs

	Bons répondeurs		Mauvais répondeurs	
	Bras A n=11	Bras B: Cap 50 n=19	Bras C: Cap 50 n=52	Bras D: Cap 60 n=51
Sexe féminin, n (%)	6 (54,5)	8 (42,1)	18 (34,6)	11 (21,6)
Age médian (range), années	66,0 (44–78)	63,0 (39–75)	61 (22–82)	62 (22–80)
IMC médian (range), kg/m ²	25,3 (18,5–33,6)	24,6 (16,9–32,5)	25,4 (16,9–34,0)	25,5 (18,3–41,3)
Topographie de la tumeur LP-LA, cm Médiane (range)	1,5 (0–5,8)	0 (0–10)	3,3 (0–11)	2,2 (0–44)
Circonférence ≥50%, n (%)	6 (66,7)	6 (50,0)	35 (94,6)	26 (74,3)
Volume tumoral, cm ³ Médiane (range)	23,0 (3,0–148)	22,0 (10,0–57,4)	43,0 (8,3–387)	47,4 (3,3–312)
CRM, mm Médiane (range)	1,0 (0–3)	0 (0–5)	0 (0–20)	0 (0–5)
EMS, mm Médiane (range)	6,0 (3,0–11,0)	4,0 (1,0–16,0)	10,0 (1,5–40,0)	12,0 (0,5–50,0)

CRM: marge de résection circonférentielle,
EMS: extension tumorale extramurale

Rouanet et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): abstr O-021

O-021: Stratégie personnalisée pour les cancers du rectum localement avancés: résultats préliminaires d'une étude multicentrique de phase II (GRECCAR 4) – Rouanet P, et al

Résultats

- Des toxicités liées à la CT d'induction ont été observées plus fréquemment chez les bons que chez les mauvais répondeurs; les pourcentages de patients avec toxicité de grade 3–4 dans les bras A, B, C et D étaient de 63,6%, 42,1%, 36,5% et 15,7%

	Bons répondeurs		Mauvais répondeurs	
	Bras A (n=11)	Bras B: Cap 50 (n=19)	Bras C: Cap 50 (n=52)	Bras D: Cap 60 (n=51)
Pas de chirurgie				
Maladie progressive	0	0	0	3
Sortie d'étude	1	0	0	1
Non compliance	0	0	0	1
Résection R0				
n (%)	10 (100,0)	19 (100,0)	43 (82,7)	4 (87,8)
IC90	(74 – 100)	(85 – 100)	(72 – 91)	(77 – 95)
R1	0	0	9 (17,3)	2 (4,1)
Carcinose péritonéale	0	0	0	1 (2,0)
Maladie progressive	0	0	0	3 (6,1)

O-021: Stratégie personnalisée pour les cancers du rectum localement avancés: résultats préliminaires d'une étude multicentrique de phase II (GRECCAR 4) – Rouanet P, et al

Résultats

- Efficacité selon la CRM
 - 111 prédites + CRM \geq 103 CRM >1 ; efficacité: 93%
 - Le bras C avait les moins bons résultats; 13% d'échec

	CRM	CRM prédite	CRM pathologique	
			≤ 1	>1
Bras A	≤ 1	7	0	7
	>1	2	0	2
Bras B	≤ 1	18	0	18
	>1	1	0	1
Bras C	≤ 1	46	6	40
	>1	5	0	5
Bras D	≤ 1	40	2	38
	>1	4	0	4
Total	≤ 1	111	8	103
	>1	12	0	12

Conclusions

- Ces résultats préliminaires indiquent qu'une prise en charge personnalisée du cancer du rectum, basée sur la réponse tumorale précoce au traitement d'induction est faisable
- L'évaluation de la réponse précocement après CT néoadjuvante permet de distinguer les bons des mauvais répondeurs sans impact négatif sur le taux de résection curative
- Des données de long terme, carcinologiques et fonctionnelles, sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de cette stratégie

CANCER DE L'ANUS

O-022: Une étude multicentrique de phase 2 du nivolumab en monothérapie dans le carcinome épidermoïde du canal anal (CECA) métastatique prétraité – Eng C, et al

Objectif

- Evaluer la tolérance et la toxicité du nivolumab chez des patients avec CECA métastatique prétraité

Critères d'inclusion

- CECA métastatique
 - ≥1 traitement antérieur (sauf immunothérapie)
 - Présence/absence d'expression de PD-L1
 - ECOG PS 0–1
- (n=39)

Nivolumab 3 mg/kg IV /2S
(n=37, toxicité;
n=34, efficacité)

Prog

Critère principal

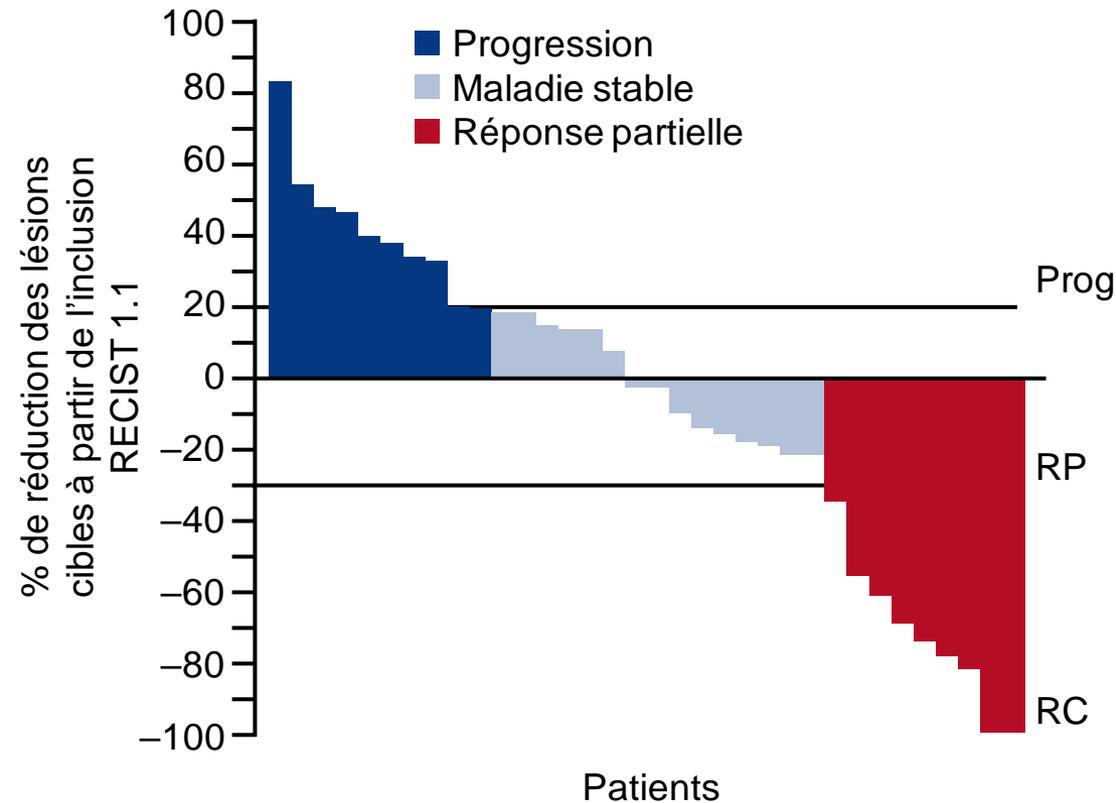
- TRG (RECIST 1.1)

Critères secondaires

- SSP, tolérance

O-022: Une étude multicentrique de phase 2 du nivolumab en monothérapie dans le carcinome épidermoïde du canal anal (CECA) métastatique prétraité – Eng C, et al

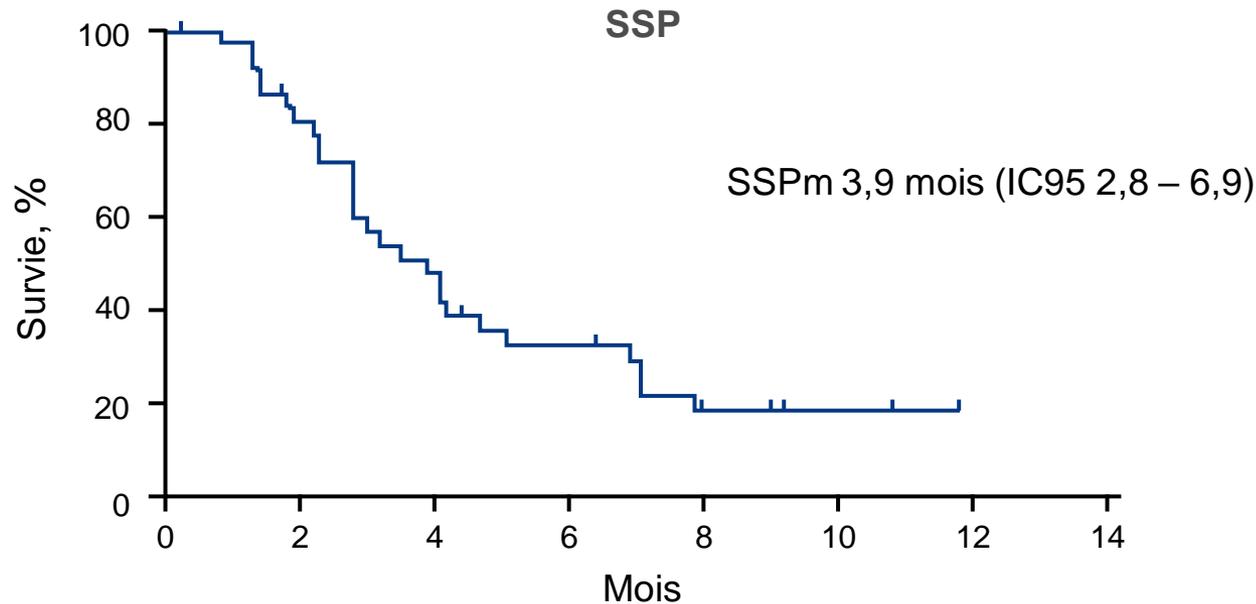
Résultats



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

O-022: Une étude multicentrique de phase 2 du nivolumab en monothérapie dans le carcinome épidermoïde du canal anal (CECA) métastatique prétraité – Eng C, et al

Résultats



Patients avec CECA métastatique (n=37)

Els grade 3 liés au traitement, %

Anémie	5
Fatigue	3
Hypothyroïdie	3
Rash	3

O-022: Une étude multicentrique de phase 2 du nivolumab en monothérapie dans le carcinome épidermoïde du canal anal (CECA) métastatique prétraité – Eng C, et al

Résultats

Gène	Type	Incidence, n (%)
p53	Mutation	12 (46)
PIK3CA	Mutation	5 (19)
PIK3CA	Amplification	3 (12)

- Pas de corrélation prédictive de l'ADN acellulaire observée pour les répondeurs comparés aux non répondeurs et pas de corrélation pronostique

Conclusion

- **Le nivolumab en monothérapie a été bien toléré et l'étude a été positive pour son critère principal (TRG)**