



# LA LETTRE

# ESMO 2021

16-21 SEPT.



N° 37  
JANVIER  
2022

# ASCO 2021

4-8 JUIN

2021 ASCO<sup>®</sup>  
ANNUAL MEETING  
#ASCO21

2021 ESMO congress

16-21 September 2021



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



## Lettre FFCD post ASCO-ESMO 2021

**ASCO** AMERICAN SOCIETY OF  
CLINICAL ONCOLOGY



# Éditorial du président

## La recherche clinique ne faiblit pas !



© Julien Piffaut

Une nouvelle année commence avec les mêmes craintes que l'année précédente concernant la situation sanitaire. Cependant nous avons réussi à nous adapter et malgré les difficultés l'activité de recherche clinique n'a pas faibli sur l'année entière. Plusieurs essais innovants qui changeront les pratiques sont en cours, promus par la FFCG ou par un autre partenaire de PRODIGE. Nous devons tous être particulièrement vigilants à la vaccination de nos patients, seul moyen de les protéger d'un COVID grave et de leur permettre de poursuivre leurs soins normalement. Pour les patients avec une faible protection sérologique et des facteurs de risque de COVID grave, un traitement par anticorps monoclonaux est maintenant disponible.

Les projets de recherche sont toujours nombreux avec plusieurs lettres d'intention retenues par le PHRC témoignant du dynamisme de notre groupe. En 2022, un nouveau grand essai sur fonds propres va être lancé pour évaluer de nouvelles associations d'immunothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. Ainsi après les grands essais PRODIGE 13, PRODIGE 35-PANOPTIMOX, PRODIGE 34-ADAGE et PRODIGE 51-GASTFOX, la FFCG continue de s'investir dans des essais académiques sur fonds propres en plus des collaborations avec les CHU pour des essais financés par le PHRC ou des essais avec partenariat industriel.

Le conseil scientifique de la FFCG va prendre de l'ampleur et se tenir sur une journée complète afin de laisser plus de temps à la discussion de projets de recherche translationnelle. Tous les membres de la FFCG qui souhaitent s'investir dans l'élaboration d'un projet de recherche sont les bienvenus au conseil scientifique de la FFCG. En 2022, la FFCG va assurer la présidence tournante du partenariat PRODIGE pour deux ans et porter la nouvelle demande de labellisation de l'intergroupe FFCG-GERCOR-UNICANCER GI.

Le partenariat avec l'ANGH est renforcé avec l'entrée au conseil d'administration de Dr YH Lam. La FFCG continuera à veiller à ce que les investigateurs des hôpitaux généraux ou des centres privés soient bien valorisés au regard de leurs remarquables efforts d'inclusion dans les essais.

La FFCG va également continuer à s'investir auprès des internes et des chefs de cliniques qui souhaitent participer à la recherche clinique en cancérologie digestive. Un groupe « jeune FFCG » sera animé par le Pr V Vendrely qui fait son entrée au bureau de la FFCG. Les activités de formation sont systématiquement organisées en format mixte présentiel et distanciel qui a rencontré un grand succès en 2021. Nous espérons que les JFCG de janvier avec une demi-journée consacrée aux infirmières et infirmiers, le cours intensif de Bordeaux en mai et celui de Perpignan en septembre 2022 ainsi que la journée de printemps de Reims en juin 2022 répondront à vos attentes. À la suite du succès du post-ASCO de juin 2021, un nouveau rendez-vous sera proposé en fin d'année 2022 pour faire le bilan de l'année avec les meilleurs experts français de l'oncologie digestive.

Je vous souhaite à toutes et à tous une excellente année 2022 et j'espère que nous aurons l'occasion d'accomplir de belles réalisations ensemble.

Pr Thomas Aparicio  
Directeur du DMU ICARE  
Service de Gastroentérologie et Cancérologie Digestive Hôpital Saint Louis

# Sommaire

## Cancers de l'œsophage

### Traitement adjuvant des cancers de l'œsophage quelle que soit l'histologie . . . . . 5

Étude CheckMate 577 : le nivolumab confirme et signe et devient un incontestable standard des cancers de l'œsophage opéré après RT . . 5

### Traitement adjuvant des adénocarcinomes œsophagiens . . . 9

Radiochimiothérapie néo-adjuvante ou chimiothérapie peri-opératoire ? . . . . . 9

### Carcinomes épidermoïdes avancés de l'œsophage . . . . . 10

L'immunothérapie confirme en première ligne . . . . . 10

## Cancers de l'estomac et jonction œsogastrique

### L'épirubicine est définitivement obsolète ! . . . . . 12

### Intérêt de la CHIP dans la carcinose péritonéale du cancer gastrique 13

### Cancers gastriques avancés HER 2 négatif . . . . . 14

La chimiothérapie + anti-PD1, le nouveau standard en première ligne . . . . . 14

### Cancers gastriques avancés HER 2 positif . . . . . 15

Place de l'immunothérapie en association au trastuzumab . . . . . 15

Association trastuzumab-deruxtecan, un réel espoir en deuxième ligne . . . . . 17

## Cancer du pancréas

### Traitements néoadjuvants et adjuvants . . . . . 17

Le néoadjuvant, bientôt un standard ? . . . . 17

Traitement adjuvant . . . . . 19

### Pancréas métastatique . . . . . 21

## Cancers des voies biliaires

Le nal-IRI est actif dans les cancers des voies biliaires... . . . . . 24

## Carcinomes hépatocellulaires

### CHC localisés de petite taille . . . . 26

Radiofréquence *versus* chirurgie : le duel des titans dans les CHC localisés . . . 26

### CHC résécables : traitements néoadjuvants et adjuvants . . . . . 27

CHC au-delà des critères de Milan . . . . . 27

Traitement intra artérielle par FOLFOX en néo-adjuvant . . . . . 27

Chimioembolisation +/- Lenvatinib en adjuvant dans le CHC opéré . . . . . 27

### CHC avancés ou non opérables . . 28

Pembrolizumab en première ligne dans le CHC avancé . . . . . 28

Résultats actualisés de la phase II . . . . . 28

Chimioembolisation avec Nivolumab dans le CHC non résécable . . . . . 28

Atezolizumab + Bevacizumab supérieur au Sorafenib dans le CHC avancé . . . . . 29

Chimiothérapie intra artérielle *versus* sorafenib dans le CHC avancé . . . . . 29

Étude de phase III FOHAIC-1 . . . . . 29

|  |    |
|--|----|
| Traitement par Anti-PD1<br>et marqueurs moléculaires prédictifs<br>de réponse dans le CHC avancé . . . . . | 30 |
| L'AFP, un marqueur pronostique du CHC<br>avancé sous régorafenib . . . . .                                 | 31 |

## Traitements néoadjuvants et adjuvants des cancers du rectum

### Traitement néoadjuvant avec RT 5X5 pour les cancers rectaux de stades II-III . . . . .

|   |    |
|---|----|
| Étude de phase III chinoise STELLAR . . . . . | 32 |
|---|----|

### CT néoadjuvante exclusive pour cancers rectaux stades II-III

|   |    |
|---|----|
| Étude chinoise de phase III CONVERT . . . . . | 32 |
|---|----|

### Stratégie de préservation d'organe . . . . .

|  |    |
|--|----|
| Étude NEO. Préservation d'organe<br>pour tumeurs de stade II . . . . .         | 34 |
| Étude OPRA. Préservation d'organe<br>pour tumeurs de stades II et II . . . . . | 34 |

## Cancers colorectaux métastatiques

### Traitements personnalisés guidés par la biologie moléculaire . . . . .

|   |    |
|---|----|
| Immunothérapie et MSI :<br>Étude Keynote 177 . . . . .                                  | 36 |
| Mutation de BRAF <sup>V600E</sup> :<br>trichimiothérapie + beva ou antiEGFR ? . . . . . | 38 |
| Mutation KRAS <sup>G12</sup> , une inhibition spécifique                                | 39 |
| Surexpression de HER 2,<br>une inhibition spécifique . . . . .                          | 40 |

## Entretien et pause dans le CCRm. 41

|  |    |
|--|----|
| Pause thérapeutique . . . . .  | 41 |
| Intensification en deuxième ligne<br>par radioembolisation . . . . . | 42 |

## Tumeurs stromales digestives

|  |    |
|--|----|
| Le pimitespib (TAS-116) en quatrième ligne   | 43 |
| Étude de phase III CHAPTER-GIST-301 . . . . .  | 43 |
| Regorafenib en première ligne<br>des GIST non mutées KIT/PDGFRA,<br>étude de phase II REGISTRI . . . . . | 43 |

## Tumeurs neuroendocrines digestives

|   |    |
|---|----|
| Immunothérapie seule<br>en 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne des CNE,<br>Étude de phase II GCO-001 NIPINEC . . . . .           | 44 |
| Immunothérapie en association à la<br>chimiothérapie en 1 <sup>ère</sup> ligne des NEN<br>grade 3, étude de phase II NICE-NEC . . . . . | 44 |
| Place des anti-angiogéniques<br>dans le traitement des TNE . . . . .  | 45 |

## Biomarqueurs des cancers digestifs

|  |    |
|--|----|
| Bourgeonnement tumoral (tumor budding)   | 45 |
| Instabilité microsatellitaire :<br>un marqueur incontournable . . . . .  | 46 |
| Immunohistochimie PD-L1 et score CPS :<br>un test à absolument maîtriser<br>dans les cancers œsogastriques . . . . . | 47 |
| Profil moléculaire des cholangiocarcinomes<br>intra-hépatiques . . . . .   | 48 |

## Essais cliniques et cohortes promus et/ou coordonnés par la FFCD . . . . .

## Agenda FFCD . . . . .



# DOSSIER SPÉCIAL

## ASCO - ESMO

### 2021

*Par : Pascal Artru, Jean-Baptiste Bachet, Frédéric Bibeau, Romain Coriat,  
Frédéric Di Fiore, Julien Edeline, Rosine Guimbaud, Astrid Lièvre,  
Gérard Lledo, Cindy Neuzillet, Julien Taïeb, Azize Zaanan  
Coordination : Gérard Lledo*



# Cancers de l'œsophage

## Traitement adjuvant des cancers de l'œsophage quelle que soit l'histologie

### Étude CheckMate 577 : Le nivolumab confirme et signe et devient un incontestable standard des cancers de l'œsophage opéré après RT

Des résultats complémentaires de l'étude CheckMate 577 déjà présentée plusieurs fois en congrès (ESMO 2020, ASCO GI 2021) et publiée dans le New England Journal of Medicine (1) ont été présentés à l'ASCO 2021(2). Cette grande étude internationale de phase III randomisée avait pour but d'évaluer contre placebo l'intérêt du nivolumab pendant un an, quelle que soit l'expression de PDL-1, chez les patients opérés après radiochimiothérapie d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et présentant un résidu tumoral sur la pièce opératoire. Le design de l'étude, les critères d'inclusion et de stratification

ainsi que ses objectifs sont rappelés ci-dessous.

Les principaux résultats sont rapportés parfaitement dans les figures et tableaux ci-dessous et peuvent se résumer ainsi :

– L'étude est largement positive sur son critère principal représenté par la survie sans maladie : 22,4 (16,6 - 34,0) mois pour le nivolumab versus 11,0 (8,3 - 14,3) mois pour le placebo, HR 0,69 (0,56 - 0,86) p 0,0003 (Figure A).

– Les derniers résultats présentés concernent la survie sans métastases à distance et apparaissent largement confirmatifs : 28,3 (21,3 - NE) mois pour le nivolumab versus 17,6 (12,5 - 25,4) pour le placebo, HR (IC 95 %) 0,74 (0,60 - 0,92) p<001 (Figure C).

– Ce résultat est confirmé quel que soit le type histologique, épidermoïde ou adénocarcinome (Figure B).

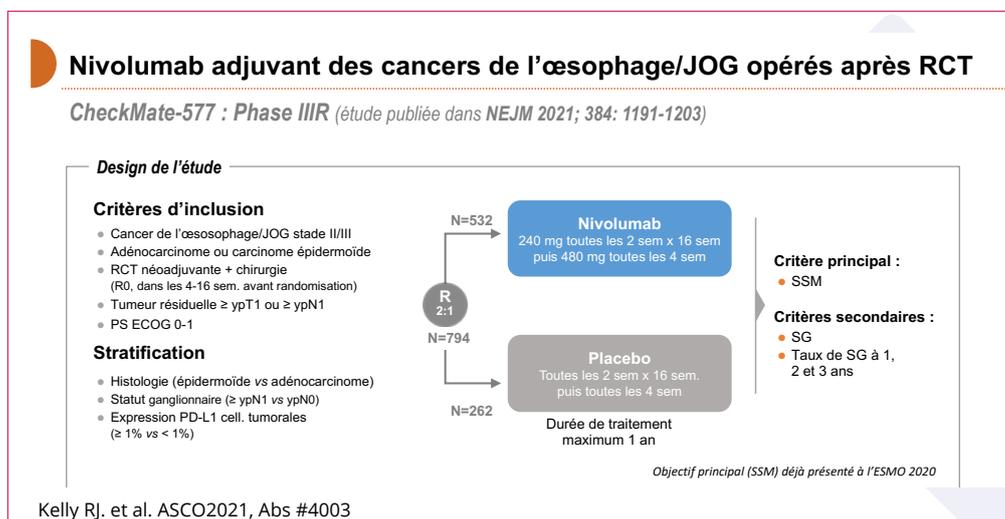
– Tous les sous-types bénéficient du traitement par nivolumab. Notamment le niveau d'expression de PDL-1 (<1, ≥ 1), le stade ypT ou ypN, le statut HER2, le grade de différenciation, ne modifient pas les résultats du critère principal de jugement.

– Le profil de tolérance n'affiche aucune toxicité inattendue pour une immunothérapie (Tableau 2).

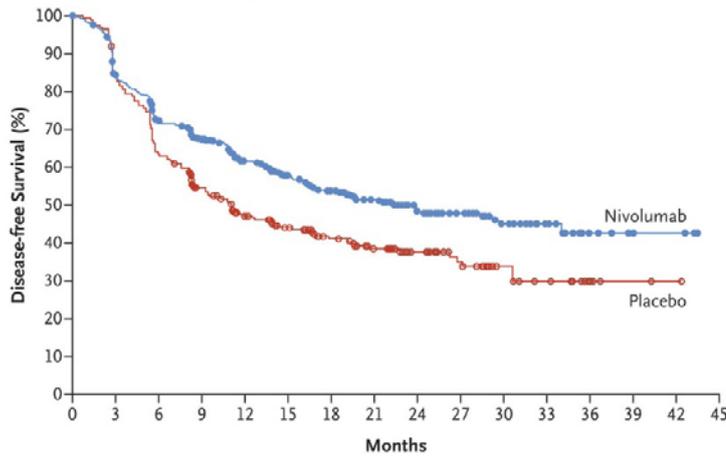
Références :

(1) Roman J Kelly et al, N Engl J Med 2021; 384:1191-1203.

(2) Kelly RJ. et al, ASCO 2021, Abs #4003.



**A Disease-free Survival in the Overall Population**

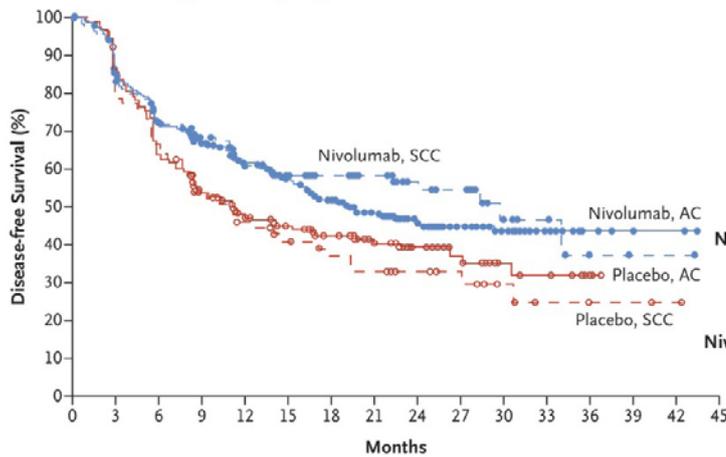


|                  | No. of Patients | Median Disease-free Survival<br>mo (95% CI) |
|------------------|-----------------|---|
| <b>Nivolumab</b> | 532             | 22.4 (16.6–34.0)                            |
| <b>Placebo</b>   | 262             | 11.0 (8.3–14.3)                             |

Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.69 (96.4% CI, 0.56–0.86)  
P<0.001

| No. at Risk | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Nivolumab   | 532 | 430 | 364 | 306 | 249 | 212 | 181 | 147 | 92 | 68 | 41 | 22 | 8  | 4  | 3  | 0  |
| Placebo     | 262 | 214 | 163 | 126 | 96  | 80  | 65  | 53  | 38 | 28 | 17 | 12 | 5  | 2  | 1  | 0  |

**B Disease-free Survival According to Histologic Type**



|                      | No. of Patients | Median Disease-free Survival<br>mo (95% CI) |
|----------------------|-----------------|---|
| <b>Nivolumab, AC</b> | 376             | 19.4 (15.9–29.4)                            |
| <b>Placebo, AC</b>   | 187             | 11.1 (8.3–16.8)                             |

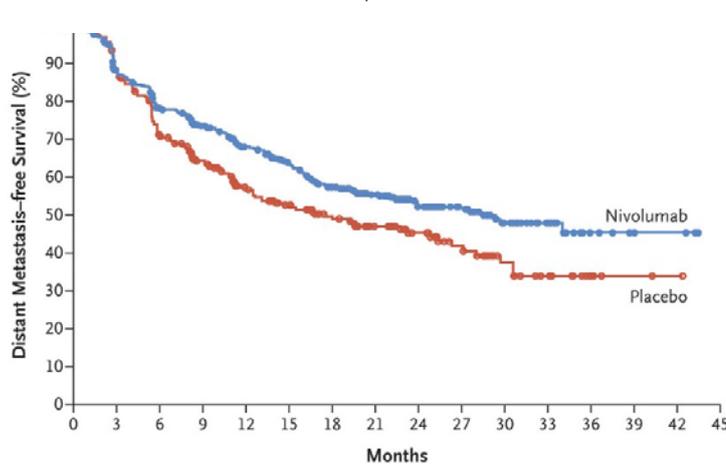
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.75 (95% CI, 0.59–0.96)

|                       |     |                 |
|-----------------------|-----|-----------------|
| <b>Nivolumab, SCC</b> | 155 | 29.7 (14.4–NE)  |
| <b>Placebo, SCC</b>   | 75  | 11.0 (7.6–17.8) |

Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.61 (95% CI, 0.42–0.88)

| No. at Risk    | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Nivolumab, AC  | 376 | 305 | 257 | 219 | 178 | 151 | 125 | 99 | 65 | 45 | 32 | 16 | 6  | 3  | 2  | 0  |
| Nivolumab, SCC | 155 | 124 | 106 | 87  | 71  | 61  | 56  | 48 | 27 | 23 | 9  | 6  | 2  | 1  | 1  | 0  |
| Placebo, AC    | 187 | 156 | 114 | 92  | 68  | 57  | 47  | 37 | 26 | 18 | 11 | 9  | 3  | 0  | 0  | 0  |
| Placebo, SCC   | 75  | 58  | 49  | 34  | 28  | 23  | 18  | 16 | 12 | 10 | 6  | 3  | 2  | 2  | 1  | 0  |

**C Distant Metastasis-free Survival in the Intention-to-Treat Population**



|                  | No. of Patients | Median Distant Metastasis-free Survival<br>mo (95% CI) |
|------------------|-----------------|--|
| <b>Nivolumab</b> | 532             | 28.3 (21.3–NE)   |
| <b>Placebo</b>   | 262             | 17.6 (12.5–25.4)                                       |

Hazard ratio for distant recurrence or death, 0.74 (95% CI, 0.60–0.92)

| No. at Risk | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Nivolumab   | 532 | 449 | 392 | 332 | 276 | 235 | 195 | 160 | 102 | 75 | 44 | 23 | 8  | 4  | 3  | 0  |
| Placebo     | 262 | 226 | 180 | 142 | 113 | 93  | 77  | 64  | 46  | 33 | 21 | 14 | 5  | 2  | 1  | 0  |

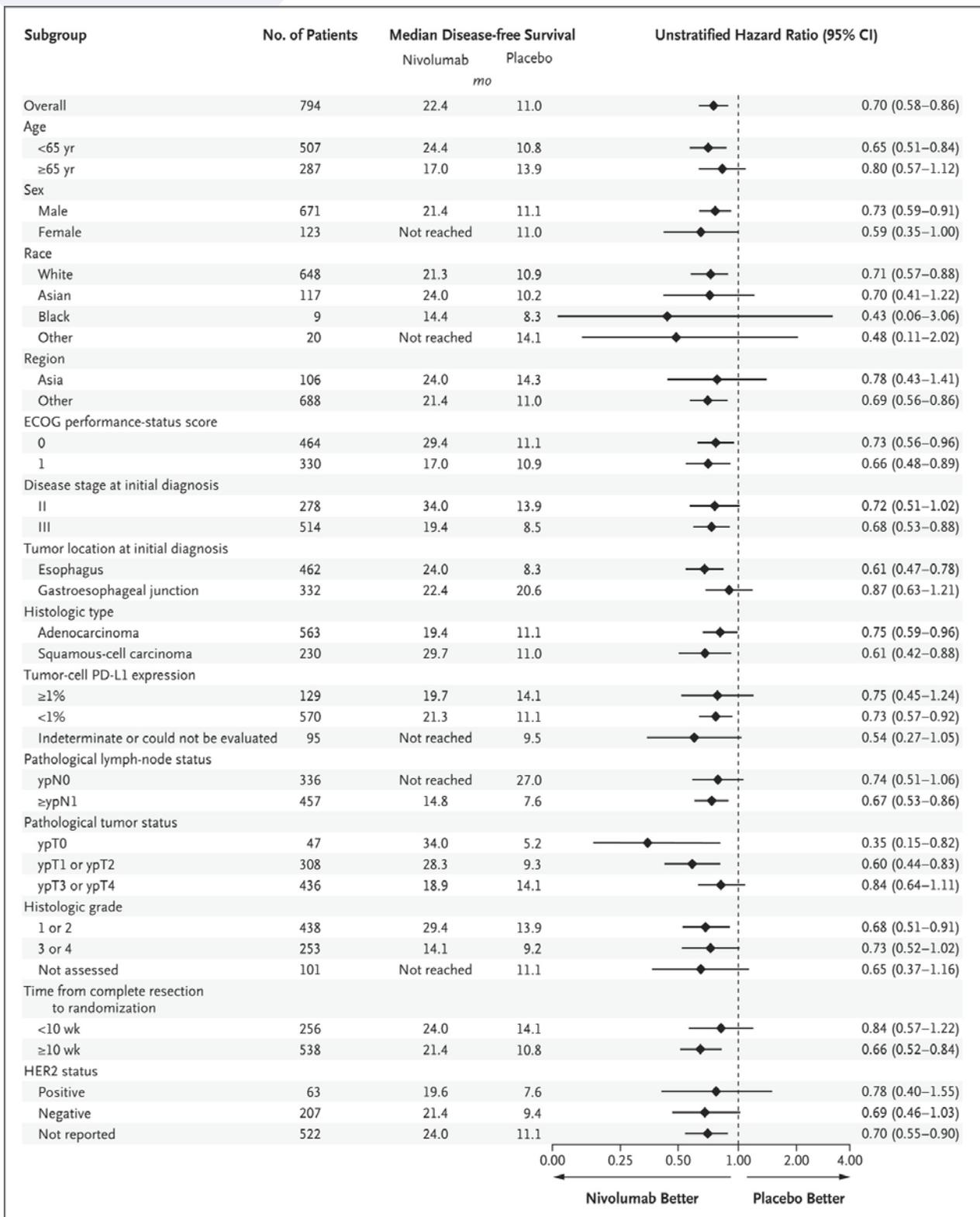


Tableau 1. Survie sans maladie, selon les sous-groupes.



**Tableau 2. Événements indésirables dans la population "de sécurité" (\*)**

| Event   | Nivolumab (N = 532)                            |              | Placebo (N = 260) |              |
|---|--|--------------|-------------------|--------------|
|   | Any Grade                                      | Grade 3 or 4 | Any Grade         | Grade 3 or 4 |
|   | <i>number of patients with event (percent)</i> |              |                   |              |
| Any adverse event†  | 510 (96)                                       | 183 (34)     | 243 (93)          | 84 (32)      |
| Serious adverse event   | 158 (30)                                       | 107 (20)     | 78 (30)           | 53 (20)      |
| Adverse event leading to discontinuation of trial regimen                         | 68 (13)  | 38 (7)       | 20 (8)            | 16 (6)       |
| Any adverse event related to nivolumab or placebo‡                                | 376 (71)                                       | 71 (13)      | 119 (46)          | 15 (6)       |
| Serious adverse event related to nivolumab or placebo‡                            | 40 (8)   | 29 (5)       | 7 (3)             | 3 (1)        |
| Related adverse event leading to discontinuation of trial regimen‡                | 48 (9)   | 26 (5)       | 8 (3)             | 7 (3)        |
| Adverse event related to nivolumab or placebo in ≥5% of patients in either group† |  |              |                   |              |
| Fatigue   | 90 (17)  | 6 (1)        | 29 (11)           | 1 (<1)       |
| Diarrhea  | 88 (17)  | 2 (<1)       | 39 (15)           | 2 (<1)       |
| Pruritus  | 53 (10)  | 2 (<1)       | 9 (3)             | 0            |
| Rash  | 52 (10)  | 4 (<1)       | 10 (4)            | 1 (<1)       |
| Hypothyroidism  | 50 (9)   | 0            | 4 (2)             | 0            |
| Nausea  | 47 (9)   | 0            | 13 (5)            | 0            |
| Hyperthyroidism   | 35 (7)   | 0            | 1 (<1)            | 0            |
| Arthralgia  | 30 (6)   | 1 (<1)       | 4 (2)             | 0            |
| Increase in AST level   | 29 (5)   | 2 (<1)       | 10 (4)            | 0            |
| Asthenia  | 28 (5)   | 0            | 4 (2)             | 0            |
| Decreased appetite  | 26 (5)   | 0            | 5 (2)             | 0            |

\* The safety population included all the patients who had received at least one dose of nivolumab or placebo. AST denotes aspartate aminotransferase.

† These events were reported between the first dose and 30 days after the last dose of nivolumab or placebo.

‡ One grade 5 nivolumab-related adverse event was recorded (a cardiac arrest in the nivolumab group that was deemed to be not related to nivolumab by the investigator after database lock).

**Le nivolumab pendant un an (240mg/2 semaines pendant 4 mois puis 480 mg/4 semaines pendant 8 mois) devient donc un standard thérapeutique incontestable en situation adjuvante, quelle que soit l'expression de PDL-1 chez les patients opérés après radiochimiothérapie d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et présentant un résidu tumoral sur la pièce opératoire.**



# Traitement adjuvant des adénocarcinomes œsophagiens ou de la jonction œsogastrique :

## Radiochimiothérapie néo-adjuvante ou chimiothérapie peri-opératoire ?

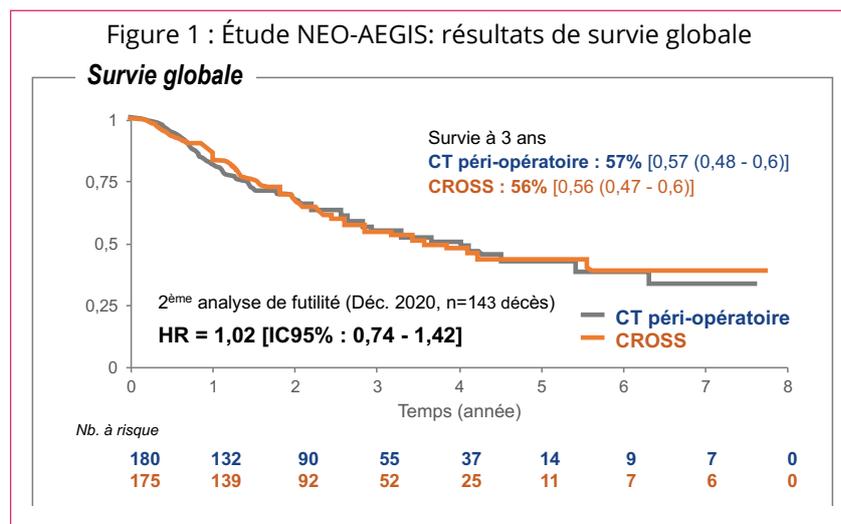
Étude NEO-AEGIS: JV. Reynold, et al., ASCO 2021, Abs #4004

En cas d'adénocarcinome (ADK) localisé et résécable de l'œsophage ou de la jonction-œsogastrique (JOG), actuellement deux stratégies de traitements adjuvants sont possibles : soit une radiochimiothérapie (RCT) pré-opératoire sur la base des données de l'essai CROSS (1,2), soit une chimiothérapie (CT) péri-opératoire sur la base des essais MAGIC, FNCLCC et FLOT4-AIO (3-5).

L'essai anglais NEO-AEGIS a voulu comparer ces 2 stratégies, avec pour objectif de démontrer la non-infériorité de la CT péri-opératoire par rapport à la RCT. Au total, 362 patients avec un ADK de l'œsophage ou de la JOG de moins de 8 cm de hauteur, classé cT2-3 N0-3 M0 (évalué par TEPscan et echoendoscopie) ont été inclus pour recevoir :

- Soit une RCT néo-adjuvante de type CROSS (41,5 Gy en 23 fractions + Carboplatine et Paclitaxel) (n=178) suivie d'une chirurgie.

- Soit une CT péri-opératoire (n=184) par 3 cycles d'épirubicine, cisplatine ou oxaliplatine et 5FU ou capecitabine pré-opératoires et 3 cycles post-opératoires jusqu'en juin 2018 puis 4 cycles pré et post-opératoires de FLOT (FU, oxaliplatine, docetaxel) après cette date suite aux résultats de l'essai FLOT4 (5).



L'âge médian était de 64 ans, la majorité (90 %) était des hommes et dans le bras péri-opératoire la majorité (85 %) a reçu une chimiothérapie de type MAGIC et seulement 15 % du FLOT. La chirurgie a consisté en une œsophagectomie transthoracique dans plus de 75 % des cas.

Les données intermédiaires rapportées lors du congrès concernent les résultats de la 2<sup>ème</sup> analyse de futilité et montrent une survie globale, objectif principal de l'étude, tout à fait similaire dans les 2 bras avec un taux à 3 ans de 57 % dans le bras CT péri-opératoire contre 56 % dans le bras RCT (HR = 1,02 [IC95 % : 0,74 - 1,42]) (figure 1).

La RCT était associée à des taux plus élevés de réponse histologique complète (16 % vs 5 %), de downstaging ganglionnaire pN0 (60 % vs 44 %) et de résection R0 (95 % vs 82 %) et à moins de neutropénie (2,8 % vs 14,1 % ; p<0,001), de diarrhée (0 % vs 11 % ; p<0,001) et de vomissement (2,8 % vs 7,6 % ; p=0,035) de grade 3-4. Il n'y avait pas de majoration significative des complications post-opératoires dans le bras RCT.

Au total, cette analyse intermédiaire montre que la CT péri-opératoire n'est pas inférieure à la RCT néoadjuvante de type CROSS en termes de survie globale, mais la RCT améliore la réponse locale et est mieux tolérée

sans majorer les complications post-opératoires. Il est peu probable que l'analyse définitive, prévue en juillet 2022, démontre une infériorité de la CT péri-opératoire. Cependant, les traitements de cette étude sont déjà désuets. En effet, le schéma de CT péri-opératoire est sous-optimal car seulement 15 % des patients ont reçu l'actuel standard qu'est le FLOT et la stratégie basée sur la RCT néo-adjuvante seule est également devenue sous-optimale depuis la récente démonstration de l'intérêt du nivolumab en post-opératoire (en cas de résidu tumoral sur la pièce opératoire) dans l'essai CheckMate 577(6).

Le choix entre les deux stratégies reste donc ouvert.

Références :

(1) Van Hagen *et al.* *Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.* N Engl J Med 2012;366:2074-84

(2) Shapiro *et al.* *Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial.* Lancet Oncol 2015 ; 16:1090-1098

(3) Cunningham *et al.* *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.* N Engl J Med 2006; 355: 11-20.

(4) Ychou *et al.* *Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC*

*and FFCD Multicenter Phase III Trial.* J Clin Oncol 2011;29:1715-21

(5) Al-Batran *et al.*, *Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial.* Lancet 2019; 393:1948-1957.

(6) Kelly *et al.* *Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer.* New Engl J Med 2021; 384:1191-203.

## Carcinomes épidermoïdes avancés de l'œsophage

### L'immunothérapie confirme en première ligne en association à la chimiothérapie

Dans un contexte où une récente étude de phases III positive a déjà ouvert la voie à l'immunothérapie anti-PD1 en association à la chimiothérapie et en première ligne comme nouveau standard dans le traitement des cancers épidermoïdes avancés de l'œsophage (1) , l'objectif des deux phases III présentées à l'ESMO 2021 était d'évaluer, en situation exactement identique (en association à la chimiothérapie et en première ligne thérapeutique des carcinomes épidermoïdes avancés de l'œsophage ) l'intérêt de deux autres anticorps anti-PD-1 (sintilimab et toripalimab).

1. **L'étude ORIENT-15**, étude de phase III mondiale, randomisée a évalué en double aveugle le Sintilimab, anticorps anti-PD-1, en association avec le paclitaxel-cisplatine ou cispla-

tine-5-FU en première ligne du cancer épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé et/ou métastatique. Le sintilimab était perfusé toutes les 3 semaines à la dose de 200 mg.

Au total 659 patients ont été inclus dont 87 % de patients avec un CEO métastatique. Les résultats ont montré :

– Une survie médiane dans le groupe sintilimab + chimio supérieure au groupe chimio (16,7 vs 12,5 mois, HR 0,628,  $p < 0,0001$ ). Les résultats étaient identiques lors de l'analyse limitées aux patients avec une tumeur CPS  $\geq 10$  pts (17,2 vs 13,6 mois,  $p=0,0018$ ).

– Une survie sans progression médiane supérieure avec le sintilimab aussi bien dans l'analyse globale (7,2 vs 5,7 mois,  $P < 0,0001$ ) que chez les patients

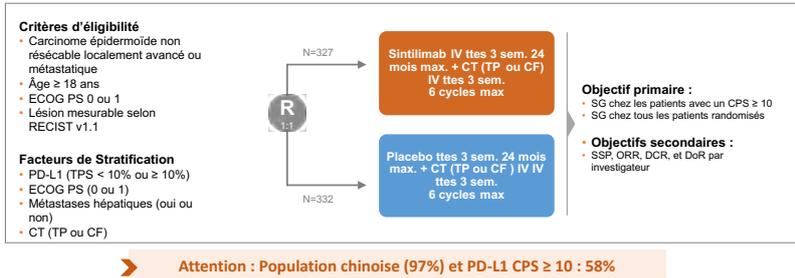
avec un CPS  $\geq 10$  (8,3 vs 6,4 mois,  $p = 0,0018$ ). Cette amélioration de la survie a été observée sans augmentation du taux d'évènements indésirables (taux de toxicités de grade  $\geq 3$  étaient de 59,9 % vs 54,5 %).

2. **L'étude JUPITER-06** a évalué le toripalimab, anticorps anti-PD-1, en association avec le taxolcisplatine (CT) en première ligne du CEO avancé et/ou métastatique.

Au total, 524 patients ont été inclus, soit 257 dans le bras CT + toripalimab vs 257 dans le bras CT + placebo. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) par revue centralisée et le protocole prévoyait un total de 6 cycles de TC suivis du toripalimab ou placebo en entretien.

## Étude ORIENT 15 : Carcinomes épidermoïdes avancés de l'œsophage

- Étude dédiée aux Carcinomes épidermoïdes de l'œsophage
- Sintilimab est un anticorps monoclonal anti-PD-1
- ORIENT-15 : étude multicentrique phase 3 randomisée



Les principaux résultats ont montré :

- Une amélioration significative de la SSP et également de la survie globale dans le bras to-

ripalimab, respectivement une médiane de 5,7 vs 5,5 mois (HR 0.58, IC95 0.46-0.74,  $p < 0,00001$ ) pour la SSP et une médiane de 17

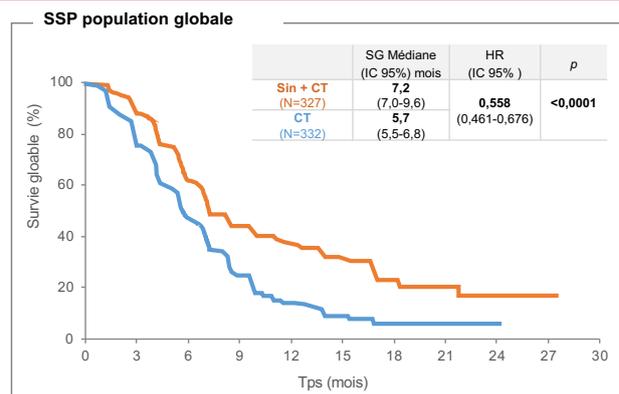
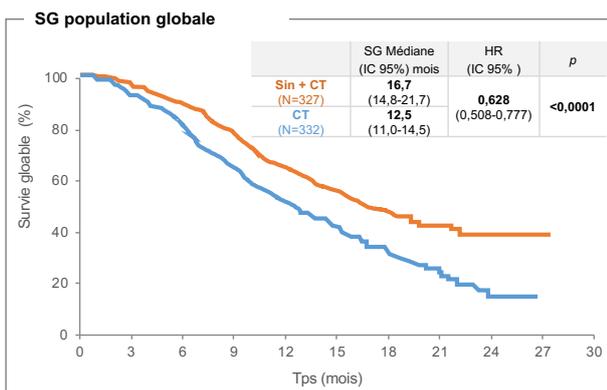
mois vs 11 mois (HR 0.58, IC95 : 0.43-0.78,  $p = 0,00037$ ) pour la SG.

– Un bénéfice du traitement observé dans tous les sous-groupes et quel que soit le niveau d'expression de PD-L1.

– Un profil de toxicité global important mais sans différence entre les 2 bras soit 73 % et 70 % d'effets secondaires grade ≥ 3 et 8,2 % de décès toxiques dans les 2 bras. Les interruptions de traitement et les effets secondaires immuno-induits étaient plus fréquents dans le bras toripalimab, respectivement 11,7 vs 6,2 % et 37 vs 36,5 % dont 6,6 vs 1,6 % de grade ≥ 3.

Références :

(1) Étude Keynote-590 : J M Su et al, Lancet 2021; 398(10302):759-771.

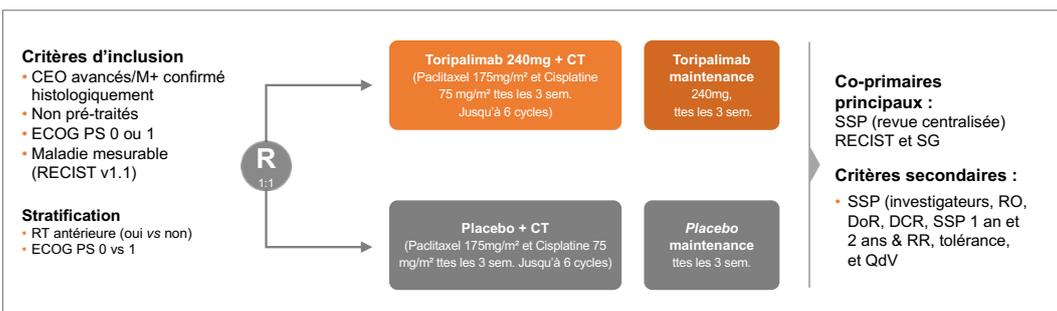


Étude ORIENT 16 : résultats de survie globale (objectif principal)

## Étude JUPITER-06 : CT +/- toripalimab en L1 du CEO avancé

### Design

- Phase III chinoise



# Cancers de l'estomac et jonction œsogastrique

## L'épirubicine est définitivement obsolète !

Étude EXELOX: W. Guo, et al, ASCO 2021, Abs #4014

En première ligne thérapeutique des adénocarcinomes gastriques avancés, une trichimiothérapie à base d'épirubicine, cisplatine/oxaliplatine et 5FU/capecitabine (schémas ECF, ECX, EOX, EOF) a longtemps été le bras "standard" comparateur dans de nombreuses études avant que des schémas de bichimiothérapie à base de 5FU/capecitabine et cisplatine/oxaliplatine (CF, XP, FOLFOX, XELOX) montrent des résultats similaires en termes de survie avec une meilleure tolérance et deviennent nos standards actuels. Le bénéfice de l'ajout de l'épirubicine n'a ainsi jamais été démontré de façon directe par rapport à une bichimiothérapie seule.

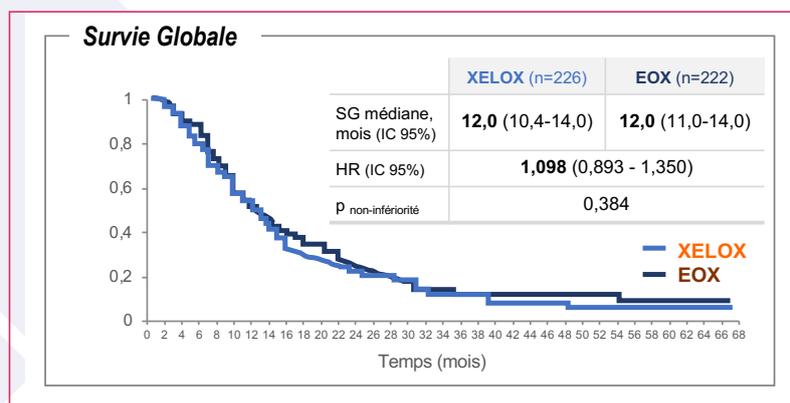
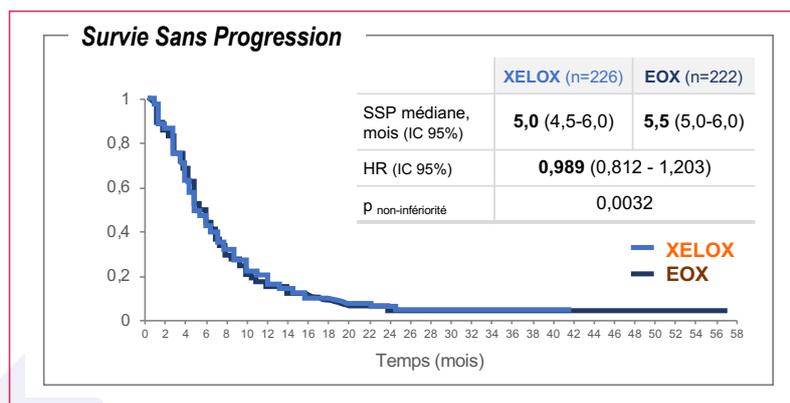
C'était l'objectif de cette étude de phase III chinoise qui a comparé en 1<sup>ère</sup> ligne, chez 448 patients, le XELOX (oxaliplatine : 130 mg/m<sup>2</sup> J1, capécitabine : 1000 mg/m<sup>2</sup> J1-14/ 3 semaines) à l'EOX (XELOX + épirubicine : 50 mg/m<sup>2</sup> J1 / 3 semaines) avec pour objectif principal de démontrer la non-infériorité du XELOX par rapport à l'EOX en termes de SSP.

Les résultats sont sans appel et montrent clairement la non-infériorité de XELOX avec une médiane de SSP de 5 mois vs 5,5 mois avec l'EOX (p de non infériorité = 0,0032) et une survie globale de 12 mois dans les 2 bras.

En termes de tolérance, l'EOX était évidemment plus toxique que le

XELOX sur le plan hématologique (neutropénie et thrombopénie gr 3-4 : 48 % vs 13 % et 38 % vs 25 % ; p<0,001), des nausées (gr 3-4 : 3,7 % vs 0,5 % ; p=0,037), vomissements (gr 3-4 : 8 % vs 2 % ; p=0,007) et de l'alopécie (49 % vs 4 % ; p<0,0001). La qualité de vie était significativement meilleure dans le bras XELOX.

Cette étude confirme donc l'absence d'intérêt de l'épirubicine dans le traitement du cancer gastrique avancé. Ceci ne remet bien sûr pas en question l'intérêt potentiel de la trichimiothérapie (avec docétaxel) dans cette situation, actuellement évalué en France dans l'étude GASTFOX (clinicaltrials NCT03006432).



# Intérêt de la CHIP dans la carcinose péritonéale du cancer gastrique

Étude GASTRIPEC : B. Rau et al, ESMO 2021, Abs #13760

Le traitement du cancer gastrique avec carcinose péritonéale relève de la chimiothérapie systémique. Des travaux ont suggéré l'intérêt potentiel de la cytoréduction chirurgicale et de la chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) mais l'efficacité de ces stratégies n'a jamais été formellement démontrée.

L'essai allemand GASTRIPEC est une étude randomisée de phase III multicentrique comparant une cytoréduction chirurgicale seule ou associée à la CHIP (Mitomycine C 15 mg/m<sup>2</sup> et Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, dans 5 litres de solution saline/1h) chez des patients pris en charge pour un adénocarcinome gastrique avec carcinose péritonéale exclusive (confirmé par une coelioscopie exploratrice à l'inclusion). La randomisation était stratifiée sur le centre, l'index péritonéale (PCI) et le statut HER2. Les patients recevaient dans les deux bras une chimiothérapie péri-opératoire par EOX ou cisplatine + capecitabine + trastuzumab pour les tumeurs HER2 positive (3 cycles pré- et post-opératoire) (design - figure 1).

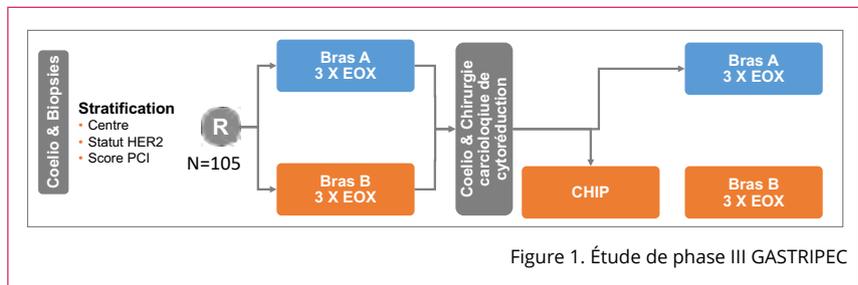


Figure 1. Étude de phase III GASTRIPEC

Pour répondre à l'objectif principal qui était la survie globale, cette étude devait inclure 180 patients mais le recrutement a été interrompu précocement à 105 patients en raison d'un manque d'inclusions.

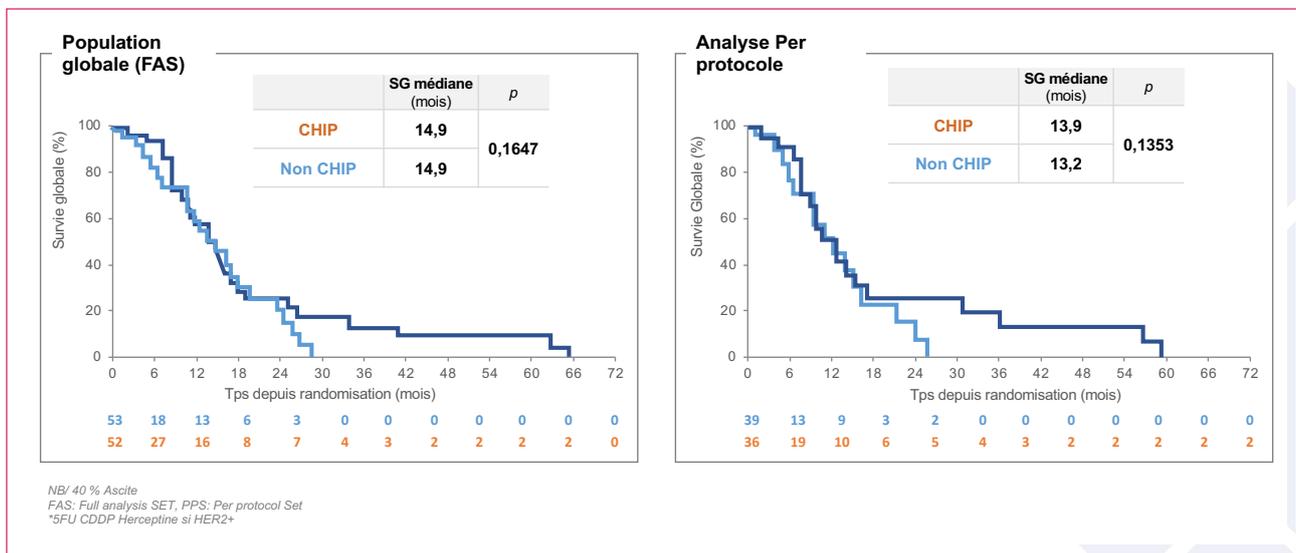
Environ la moitié des patients a eu une progression tumorale avant la chirurgie ou présentait lors de celle-ci une carcinose péritonéale non résécable.

L'objectif principal n'était finalement pas atteint avec une survie globale médiane identique dans les 2 groupes (14,9 mois) (figure 2).

En analyse de sous-groupes, les patients avec une cytoréduction chirurgicale complète R0 (n=35) semblait bénéficier de la CHIP. Le

taux de complication post-opératoire grade 3-4 n'était pas statistiquement différent entre les 2 groupes.

**En conclusion, cette étude sur la CHIP dans la carcinose péritonéale du cancer gastrique est négative.** On peut regretter la non-sélection des patients sur le PCI (50 % des patients avec un PCI>7), l'absence du bras chimiothérapie seule, et une chimiothérapie péri-opératoire non optimale (EOX à la place du FLOT). Les résultats des essais randomisés « PERISCOPE II » (PCI <7, et sans progression après chimiothérapie systématique) et « GASTRICHIP » (tumeur T3/T4 et/ou cytologie péritonéale positive) permettront de mieux définir la place de la CHIP dans le traitement du cancer gastrique.



# Cancers gastriques avancés HER2 négatif

## La chimiothérapie + anti-PD1, le nouveau standard en première ligne

Étude CHECKMATE 649 : M.H. Moehler, et al.

ASCO 2021, Abs #4002 + Y.Y. Janjigian et al., ESMO 2021, Abs #LBA7

La chimiothérapie cytotoxique restait le traitement standard de première ligne du cancer gastrique avancé HER2 négatif depuis plusieurs décennies. L'étude de phase III internationale de très grande envergure CheckMate 649 rebat désormais les cartes.

Elle a comparé 3 bras de traitement :

- la chimiothérapie seule (CT) (XELOX ou FOLFOX) (n=792),

- la combinaison CT + nivolumab (NIVO) (n=789),

- et l'association NIVO + ipilimumab (IPI) (n=409),

en première ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique localement avancé ou métastatique HER2 négatif (design - figure 1). Les caractéristiques pour les 3 bras de traitement étaient bien équilibrées avec environ 70 % de patients d'origine asiatique et 60 % de tumeur CPS $\geq$ 5.

• A l'ASCO 2021, **les résultats de la comparaison CT seule ou avec NIVO montraient une amélioration significative de la SSP et SG en faveur de l'immunothérapie, à la fois dans la population CPS  $\geq$ 5 ainsi que dans**

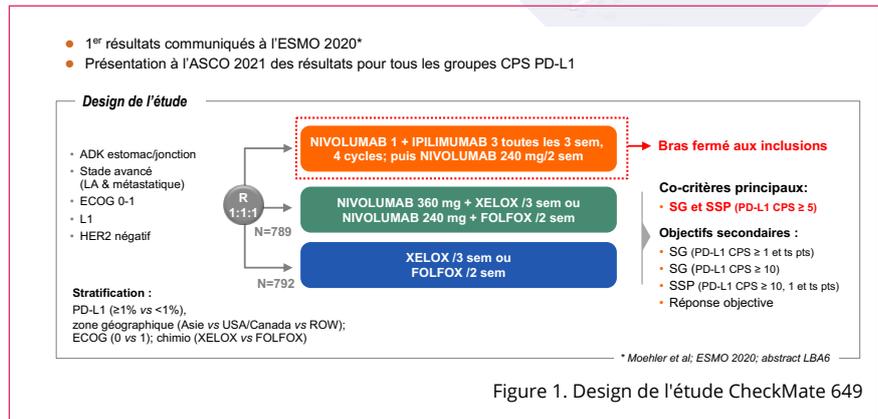


Figure 1. Design de l'étude CheckMate 649

**la population globale** (co-critère principal) ;

- Résultats confirmés à l'ESMO 2021 avec un recul plus long (tableau 2).

- **En revanche, en analyse de sous-groupe, les patients CPS<5 ne semblaient pas bénéficier du NIVO.**

- **Pour la comparaison CT seule versus NIVO+IPI**, les premiers résultats ont été communiqués à l'ESMO 2021, et il n'y avait pas de différence en termes de SG pour la population globale et celle avec score CPS  $\geq$ 5 (tableau 1).

- **Cependant, l'analyse restreinte aux patients MSI (n=21)** montrait un bénéfice net en SG pour le bras NIVO+IPI par rap-

port à la CT seule (médiane non atteinte vs 10 mois).

*En conclusion, cette étude érige la chimiothérapie à base d'oxaliplatine avec NIVO comme le nouveau standard thérapeutique en première ligne de traitement du cancer gastrique avancé HER2 négatif et PDL1 CPS $\geq$ 5. L'obtention d'une AMM et du remboursement sont toujours en attente ...*

### Étude ORIENT 16 ; J. Xu et al., ESMO 2021, Abs # LBA53

Dans les suites des résultats positifs de l'étude CM649, l'étude ORIENT-16 communiquée à l'ESMO 2021 est un essai chinois de phase III visant à évaluer l'intérêt de rajouter, *versus* un placebo le sintilimab (anti-PD1) (200 mg pour les patients de plus de 60 kg ou 3 mg/kg si < 60kg, toutes les 3 semaines) à une chimiothérapie par XELOX dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique localement avancé ou métastatique HER2 négatif.

La randomisation 1 : 1 était stratifiée sur le PDL1 (CPS<10 ou  $\geq$ 10) (design - figure 1).

| NIVO+CT vs CT           |                    |                       |                |      |                          |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|----------------|------|--------------------------|
|                         | PD-L1 CPS          | Nombre de patients. n | NIVOLUMAB + CT | CT   | HR non stratifié (C 80%) |
| Survie globale          | Population globale | 1581                  | 13,8           | 11,6 | 0,79 (0,71-0,88)         |
|                         | $\geq$ 5           | 965                   | 14,4           | 11,1 | 0,70 (0,61-0,81)         |
|                         | <5                 | 606                   | 12,4           | 12,3 | 0,94 (0,78-1,13)         |
| Survie sans progression | Population globale | 1581                  | 7,7            | 6,9  | 0,79 (0,71-0,89)         |
|                         | $\geq$ 5           | 965                   | 8,1            | 6,1  | 0,70 (0,60-0,81)         |
|                         | <5                 | 606                   | 7,5            | 8,2  | 0,93 (0,76-1,12)         |

| NIVO+IPI vs CT |                    |                       |            |      |                  |
|----------------|--------------------|-----------------------|------------|------|------------------|
|                | PD-L1 CPS          | Nombre de patients. n | IPI + NIVO | CT   | HR non           |
| Survie globale | Population globale | 813                   | 11,7       | 11,8 | 0,91 (0,77-1,07) |
|                | $\geq$ 5           | 473                   | 11,2       | 11,6 | 0,89 (0,71-1,10) |

- Sintilimab est un anticorps monoclonal anti-PD-1
- ORIENT-16 : étude multicentrique phase 3 randomisée

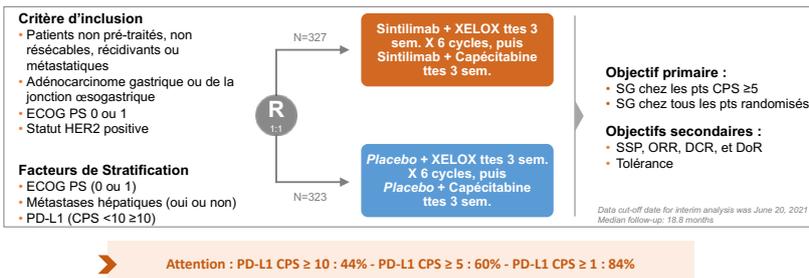


Figure 1. Étude de phase III Orient 16

Au total, 650 patients ont été inclus avec une tumeur CPS $\geq$ 5 dans 61 % des cas.

Le co-critère d'évaluation principal était atteint avec une amélioration significative de la survie globale (SG) dans le bras immunothérapie, à la fois pour la population globale (médiane 15,2 vs 12,3 mois ; HR=0,77 ; p=0,0090)

et celle avec une tumeur CPS $\geq$ 5 (médiane 18,4 vs 12,9 mois ; HR=0,66 ; p=0,0023) (Figure 2).

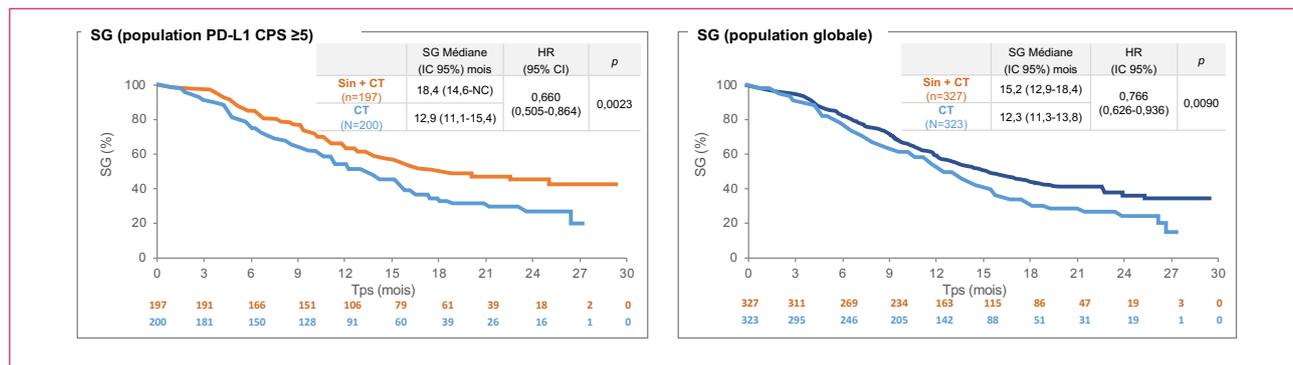
De la même manière, l'ajout du sintilimab à la chimiothérapie améliorerait significativement la survie sans progression dans la population globale et celle avec un CPS $\geq$ 5. Le taux de réponse objective (58 vs 48 %) et la durée

de réponse (médiane 9,8 vs 7,0 mois) étaient également améliorés dans le bras sintilimab.

En revanche, les résultats de survie et de réponse pour le sous-groupe de patients CPS $<$ 5 n'étaient pas communiqués.

Parmi tous les patients traités, le taux de toxicité de grade  $\geq$ 3 était de 59,8 % et 52,5 % dans le groupe avec et sans sintilimab, respectivement.

**Au total, cette étude chinoise vient confirmer les résultats de l'étude CM649 en démontrant l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD1 en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne à base d'oxaliplatine dans les adénocarcinomes œsogastriques avancés HER2 négatifs.**



## Cancers gastriques avancés HER 2 positif

### Place de l'immunothérapie en association au trastuzumab, à confirmer en phase III

Étude Keynote-811: Y. Janjigian, et al., ASCO 2021, Abs #4013  
 Étude INTEGA : A. Stein, et al., ESMO 2021, Abs #LBA54

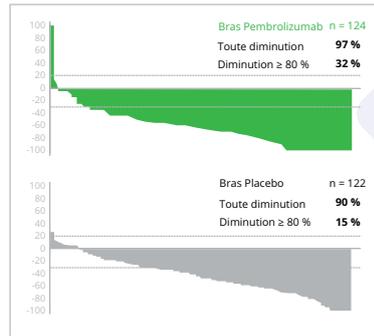
Depuis l'étude ToGA publiée en 2010, le trastuzumab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine est le standard thérapeutique de première ligne des cancers gastriques avancés HER2 positif (1). L'immunothérapie par anticorps anti-PD1 a récemment montré son intérêt en plus de

la chimiothérapie de première ligne dans 3 essais randomisés avec le nivolumab et le sintilimab (ATTRACTION-4, CheckMate-649 et ORIENT-16) (2-4) pour des adénocarcinomes gastriques n'exprimant pas HER2.

a) L'essai international Key-note-811 a évalué l'intérêt d'ajou-

ter le pembrolizumab (200 mg/3 semaines) ou un placebo à l'association trastuzumab + chimiothérapie (à base de 5FU cisplatine ou CAPOX) (TC) en première ligne en cas d'adénocarcinomes œsogastrique avancés exprimant HER 2, avec pour objectifs principaux la survie globale et la survie sans progression.

|                                  | pembrolizumab (n = 133)       | Placebo (n = 131)               |
|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| <b>Taux de réponse objective</b> | <b>74,4 % (66,2 - 81,6)</b>   | <b>51,9 % (43 - 60,7)</b>       |
|                                  | p=0,00006                     |                                 |
| Taux de contrôle de la maladie   | 96,2 %                        | 89,3 %                          |
| RC                               | 11 %                          | 3 %                             |
| RIP                              | 63 %                          | 49 %                            |
| Stabilisation                    | 22 %                          | 37 %                            |
| Progression                      | 4 %                           | 3 %                             |
| <b>Durée de réponse</b>          | <b>pembrolizumab (n = 99)</b> | <b>Placebo (n = 68)</b>         |
| Médiane                          | <b>10,6 (1,1+ - 16,5 +)</b>   | <b>9,5 mois (1,4+ - 15,4 +)</b> |
| ≥ 6 mois                         | <b>70,3 %</b>                 | <b>61,4 %</b>                   |
| ≥ 9 mois                         | <b>58,4 %</b>                 | <b>53,1 %</b>                   |



Un total de 692 patients avec un adénocarcinome gastrique ou de la JOG a été inclus dans cette étude dont les résultats de la 1<sup>ère</sup> analyse pré-spécifiée concernant le taux de réponse ont été présentés au congrès de l'ASCO.

Après un suivi médian de 12 mois, le taux de réponse objective était significativement meilleur dans le bras avec pembrolizumab +TC par rapport au bras contrôle placebo +TC (74 % vs 52 % ; p=0,00006) (Figure 1). Le taux de réponse était également un peu plus long (médiane de 10,6 mois vs 9,5 mois). Ces résultats ont été obtenus sans augmenter le taux d'effets secondaires sévères.

Ces premiers résultats sont prometteurs, mais il faudra bien sûr attendre les résultats des finaux en termes de survie pour conclure quant au réel bénéfice d'ajouter le Pembrolizumab à la combinaison standard trastuzumab + chimiothérapie dans ce sous-groupe des cancers gastriques HER2+.

**b) L'étude de phase 2 allemande INTEGA** du groupe AIO, a évalué de son côté l'efficacité de la combinaison Nivolumab plus trastuzumab associée soit à l'Ipilimumab, soit à la classique chimiothérapie à base de FOLFOX.

Au total, 88 patients ont été randomisés (44 dans chaque bras). L'objectif principal était de démontrer un taux de survie globale à 12 mois supérieur à 70 % (comparé au 55 % de l'étude ToGA). Une surexpression de PDL1 définie par un CPS $\geq$ 1 et  $\geq$ 5 était présente dans 29 % et 23 % des cas respectivement. Le seul bras ayant atteint l'objectif principal était le bras nivolumab/trastuzumab/FOLFOX avec un taux de survie globale à 12 mois de 70 %, une médiane de survie globale et de survie sans progression de 21,8 mois et 10,7 mois respectivement, avec un taux de réponse objective de 56 % (figure 2). Les résultats étaient un peu meilleurs en termes de réponse objective en cas de surexpression de PDL1 avec CPS $\geq$ 1 ou  $\geq$ 5 (63 % et 67 % respectivement) mais sans différence notable en termes de survie. Le bras avec double immunothérapie mais sans chimiothérapie cytotoxique était, quant à lui, très inférieur (figure 2) et ne sera donc pas évalué en phase 3.

| Réponses                                  | Tous (n=88) ITT |                   | CPS $\geq$ 1 (n=59) |                   | CPS $\geq$ 5 (n=46) |                   | HER2+ central (n=76) |                   |
|---|-----------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|   | Trast/Nivo/Ipi  | Trast/Nivo/FOLFOX | Trast/Nivo/Ipi      | Trast/Nivo/FOLFOX | Trast/Nivo/Ipi      | Trast/Nivo/FOLFOX | Trast/Nivo/Ipi       | Trast/Nivo/FOLFOX |
|   | N=44            | N=44              | N=31                | N=28              | N=24                | N=22              | N=40                 | N=36              |
| Taux de réponse objective                 | 32%             | 56%               | 36%                 | 63%               | 33%                 | 67%               | 35%                  | 63%               |
| Survie sans progression médiane (mois)    | 3,2             | 10,7              | 2,2                 | 10,7              | 2,2                 | 11                | 3,4                  | 10,7              |
| Taux de survie sans progression à 12 mois | 15%             | 37%               | 14%                 | 33%               | 7%                  | 38%               | 17%                  | 36%               |
| Durée médiane de réponse (mois)           | 5,8             | 9,2               | NA                  | NA                | NA                  | NA                | NA                   | NA                |
| Survie globale médiane (mois)             | 16,4            | 21,8              | 16,4                | 21,6              | 12,5                | 21,6              | 16,4                 | 22,4              |
| Taux de survie globale à 12 mois          | 57%             | 70%               | 54%                 | 71%               | 53%                 | 72%               | 58%                  | 74%               |

La conclusion que l'on peut tirer de ces deux études est qu'une chimiothérapie cytotoxique doit rester associée au trastuzumab en première ligne des cancers gastriques HER2+ et que l'ajout d'une immunothérapie par anti-PD1 semble apporter un bénéfice qui reste à démontrer en phase III.

Références :

- (1) Bang et al. *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial.* Lancet 2010;376(9742):687-97.
- (2) Boku N et al. *Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study.* ESMO 2020, LBA7
- (3) Janjigian et al. *First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.
- (4) Xu et al. *Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study.* ESMO 2021, LBA53.

Figure 2. Étude INTEGA: résultats d'efficacité

## Association trastuzumab-deruxtecan, un réel espoir en deuxième ligne

Étude DESTINY-GASTRIC-02 : E. Van Cutsem et al., ESMO 2021, Abs #LBA55

L'étude ToGA publiée en 2010 a démontré l'efficacité du trastuzumab dans le cancer gastrique avancé HER2 positif qui possède depuis son AMM en association avec une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine. Tous les autres agents anti-HER2 développés dans le cancer du sein HER2 positif n'ont pas démontré leur efficacité dans le cancer gastrique HER2 positif.

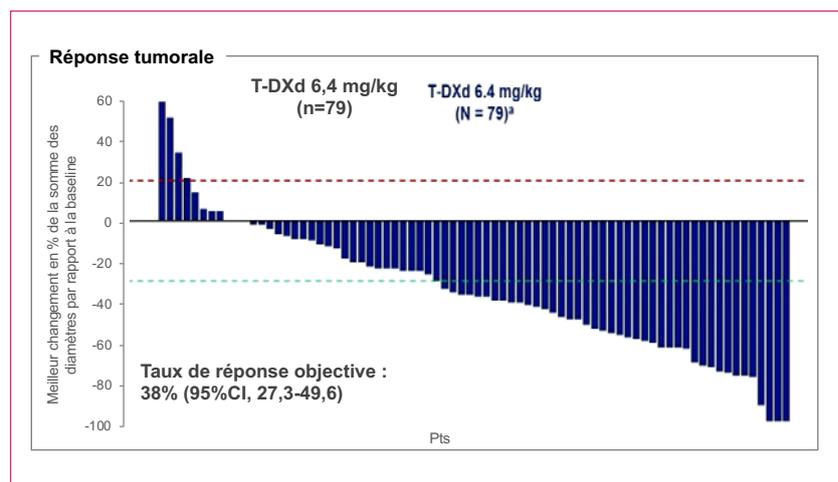
Dix ans après l'essai ToGA, la publication de l'étude **Asiatique (Japon/Corée) DESTINY-GASTRIC-01** a suscité un réel espoir avec une nouvelle molécule nommée le trastuzumab deruxtecan (T-DXd), un anticorps anti-HER2 conjugué à un inhibiteur de topo-isomérase 1. Cette étude de phase II randomisée avait montré une amélioration significative de la survie globale, la survie sans progression et du taux de réponse en faveur du T-DXd par rapport à la chimiothérapie par taxane ou irinotecan au-delà de la deuxième ligne de traitement du cancer gastrique avancé HER2 positif.

Dans ce contexte, l'étude **DESTINY-GASTRIC-02** est la première à évaluer le T-DXd en population non asiatique dans le cancer gastrique HER2 positif. Il s'agit d'une phase II monobras ayant inclus 79 patients provenant de l'Union Européenne ou d'Amérique du Nord, avec un adénocarcinome œsogastrique avancé HER2 positif (IHC3+ ou 2+/FISH+), pour recevoir le T-DXd seul en deuxième ligne de traitement après échec du trastuzumab.

Le taux de réponse objective était de 38 % et la durée de la réponse de 8,1 mois (95 % CI, 4.1-NE).

La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois (95 % CI, 4.2-7.3). Les résultats de survie globale n'étaient pas communiqués car non matures. Le taux de toxicité grade  $\geq 3$  était de 26 % (essentiellement digestifs et hématologiques), et 7,6 % de pneumopathie interstitielle tous grades confondus.

Au final, des résultats très encourageants en cours de validation par l'essai international de phase III DESTINY-GASTRIC-04 (NCT04704934).



## Cancer du pancréas

### Traitements néoadjuvants et adjuvants

Pour les formes non métastatiques la prise en charge des patients avec un adénocarcinome du pancréas (ACP) dépend du stade au diagnostic défini selon la classification du NCCN : chirurgie d'emblée suivie d'une

chimiothérapie adjuvante en cas de cancer résécable (Res) et traitement d'induction suivi d'une résection secondaire en cas de cancer dit de résécabilité limite ou « borderline » (BR)(1)

Les résultats actualisés de plusieurs études de phase III et d'une phase II randomisée non comparative ont été présentés cette année.

## Le néoadjuvant, bientôt un standard ?

### a) L'étude PREOPANC ; Van Eijck et al, ASCO 2021, Abs 4016

L'étude PREOPANC est une étude de phase III randomisée ayant évalué un schéma de chimioradiothérapie (CRT) pré-opératoire versus la chirurgie d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante chez des patients avec un ACP Res ou BR(2)

Le critère de jugement principal était la survie globale. 246 patients ont été inclus, 133 (54 %) avec un ACP Res et 113 (46 %) avec un ACP BR.

Le taux de patients opérés (69 % vs 95 % ;  $p < 0,001$ ) ou ayant eu la résection pancréatique (61 % vs 72 % ;  $p = 0,058$ ) étaient inférieurs dans le bras CRT mais les taux de résection R0 (72 % vs 43 % ;  $p < 0,001$ ) et de stade N0 (65 % vs 18 % ;  $p < 0,001$ ) étaient significativement supérieurs.

Après un suivi médian de 56 mois, l'étude est positive avec des taux de survie à 3 ans de 27,7 % vs 16,5 % et à 5 ans de 20,5 % vs 6,5 % dans les bras CRT et chirurgie, respectivement.

La CRT pré-opératoire était associée à une augmentation de la survie sans maladie (SSM) (HR=0,70 ;  $p = 0,009$ ), de la survie sans récurrence locorégionale (HR=0,57 ;  $p = 0,004$ ) et de la survie sans métastase (HR=0,74 ;  $p = 0,071$ ).

En analyse de sous-groupes, le bénéfice de la CRT n'était significatif que dans le groupe de patients avec un ACP BR mais le test d'interaction n'était pas significatif ( $p = 0,56$ ).

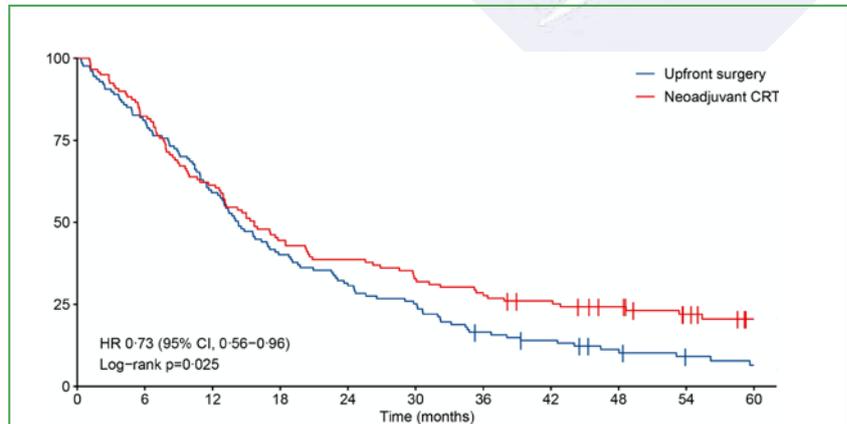
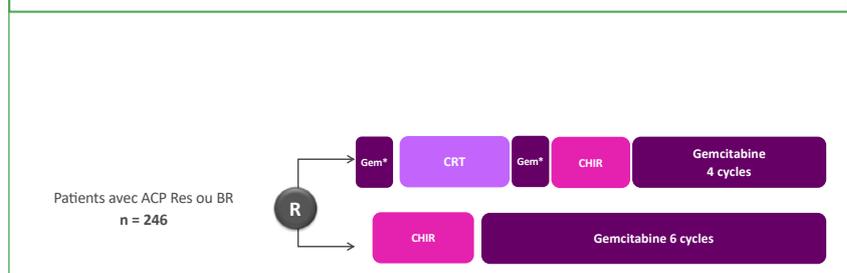
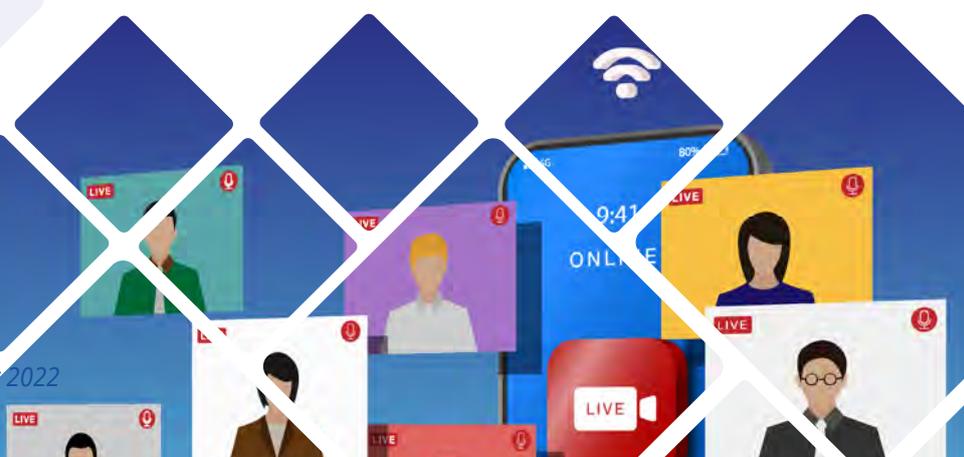
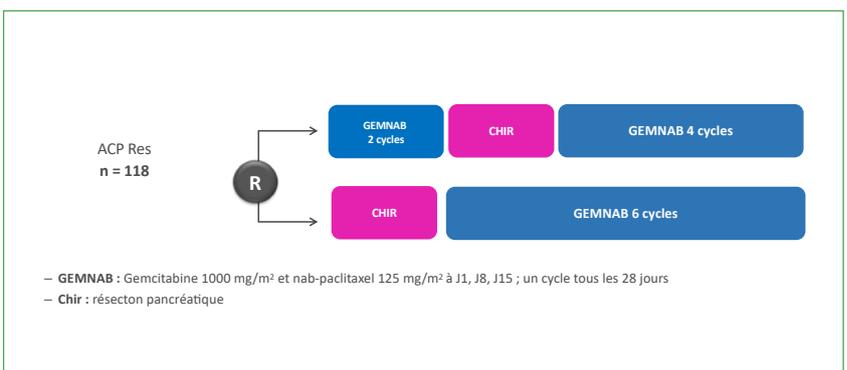


Figure 1 : Survie globale en intention de traiter dans l'essai PREOPANC



### b) L'étude NEONAX ; Seufferlein T et al, Abs LBA56, ESMO 2021

L'étude NEONAX est une étude de phase 2 randomisée non comparative ayant évalué la combinaison gemcitabine plus nab-paclitaxel (GEMNAB) en péri-opératoire chez les patients avec un ACP Res.



Le critère de jugement principal était le taux de SSM à 18 mois (H1=55%). La population en intention de traiter (ITT) modifiée était définie par les patients ayant reçu les deux cycles de GEMNAB et qui ont été opérés dans le bras néoadjuvant et par les patients opérés et qui ont reçu le 1<sup>er</sup> cycle de GEMNAB dans le bras adjuvant.

118 patients ont été inclus. L'administration de GEMNAB en pré-opératoire était associée à

un taux de résection chirurgicale moins important (69,5% vs 78,0%) mais un taux de résection R0 supérieur (88% vs 67%). 30 (51%) et 25 patients (42%) ont pu débuter la chimiothérapie adjuvante dans les bras néoadjuvant et adjuvant, respectivement. Les principaux résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Cette étude est négative et aucun des deux bras n'a atteint le taux de 55% de SSM à 18 mois.

En conclusion, ces deux études donnent des arguments pour le développement de schémas néoadjuvants chez les patients avec un APC Res. En ITT, l'administration d'une CRT ou de deux cycles de GEMNAB est associée à de meilleurs résultats de survie. Dans les deux études, les résultats des bras contrôles adjuvants sont clairement impactés par la résécabilité per-opératoire et la possibilité d'administrer une chimiothérapie adjuvante, avec des résultats nettement inférieurs à ceux rapportés dans les études menées en adjuvant, chez des patients sélectionnés en post-opératoire.

Ces données justifient pleinement les études de phase III qui évaluent actuellement le FOLFI-RINOX modifié en néoadjuvant chez les patients avec un ACP Res.

|   | Bras néoadjuvant | Bras adjuvant |
|---|------------------|---------------|
| <b>En intention de traiter</b>          | n=59             | n=59          |
| SSM, médiane (mois)                     | 11,4             | 5,9           |
| Taux de SSM à 18 mois                   | 28,7 %           | 19,3 %        |
| <b>En intention de traiter modifiée</b> | n=41             | n=25          |
| SSM, médiane (mois)                     | 14,1             | 17,0          |
| Taux de SSM à 18 mois                   | 32,2 %           | 41,4 %        |

SSM : survie sans maladie

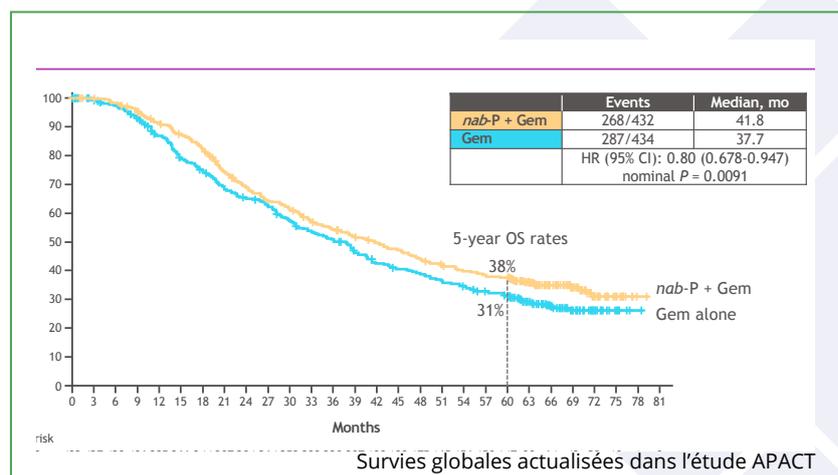
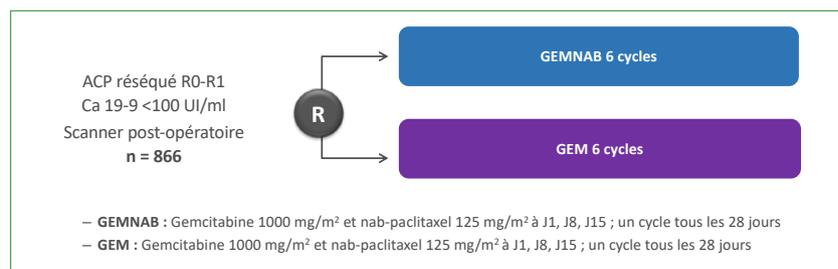
## Traitement adjuvant

### a) L'étude APACT : *Temporo M et al, Abs LBA1, ESMO GI 2021*

L'étude APACT est une étude de phase III ayant comparé en adjuvant la combinaison gemcitabine plus nab-paclitaxel (GEMNAB) à la gemcitabine en monothérapie. Le critère de jugement principal était la SSM en relecture centralisée.

Cette étude était négative pour la SSM en relecture centralisée (19,4 vs 18,8 mois ; HR=0,88 ; IC 95% : 0,73-1,06 ; p=0,18) mais il existait un bénéfice significatif en SSM per-investigateur (16,6 vs 13,7 mois ; HR=0,82 ; IC 95% : 0,69-0,96 ; p=0,017).

Après un suivi médian de 63,2 mois et 88% des événements, les données de survie globale actualisées ont été présentées.



Les taux de survie globale à 5 ans étaient de 38 % dans le bras GEM-NAB et de 31 % dans le bras gemcitabine. Le bénéfice du GEMNAB était retrouvé dans tous les sous-groupes pré-définis à l'exception des tumeurs peu différenciés et des cancers de stade N0.

**b) Le FOLFIRINOX modifié confirme son statut de standard international en adjuvant.**

Conroy T et al, Abs LBA57, ESMO 2021

L'étude PRODIGE 24 est une étude de phase 3 qui a comparé en adjuvant le FOLFIRINOX mo-

difié à la gemcitabine chez les patients opérés à visée curative d'un ACP Res. (3) Le critère de jugement principal était la SSM.

La médiane de suivi était de 69,7 mois.

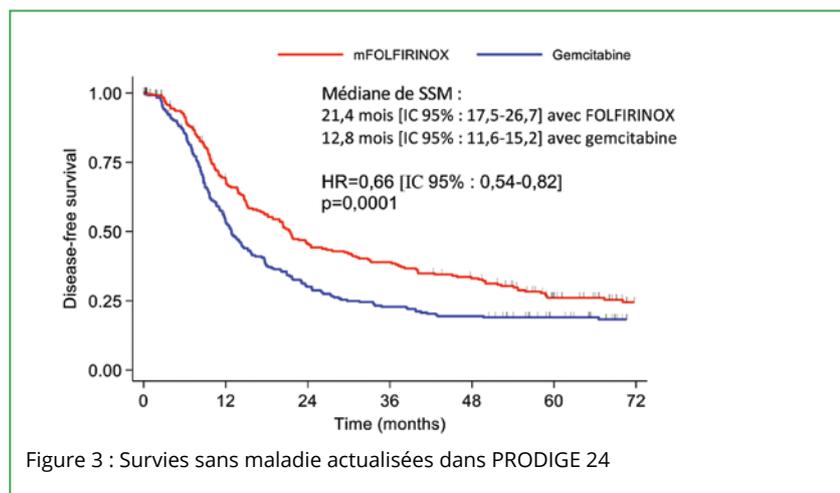
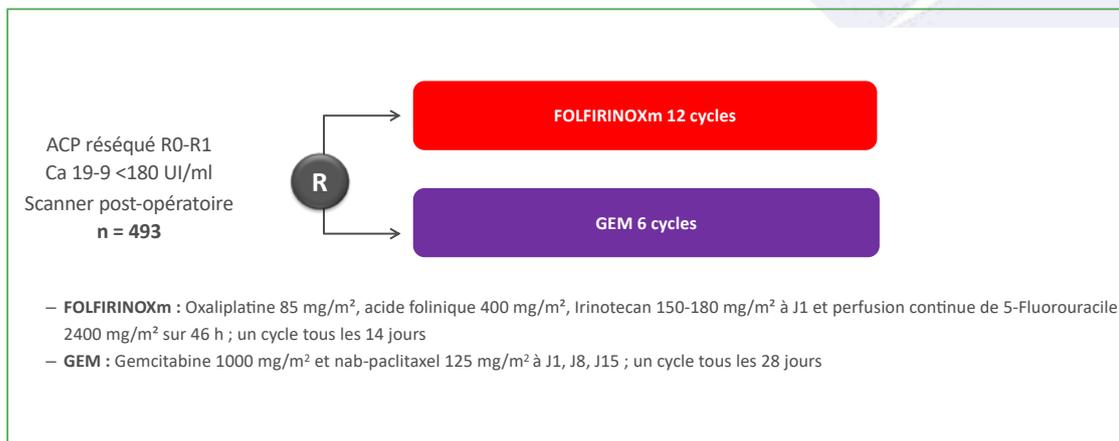


Figure 3 : Survies sans maladie actualisées dans PRODIGE 24

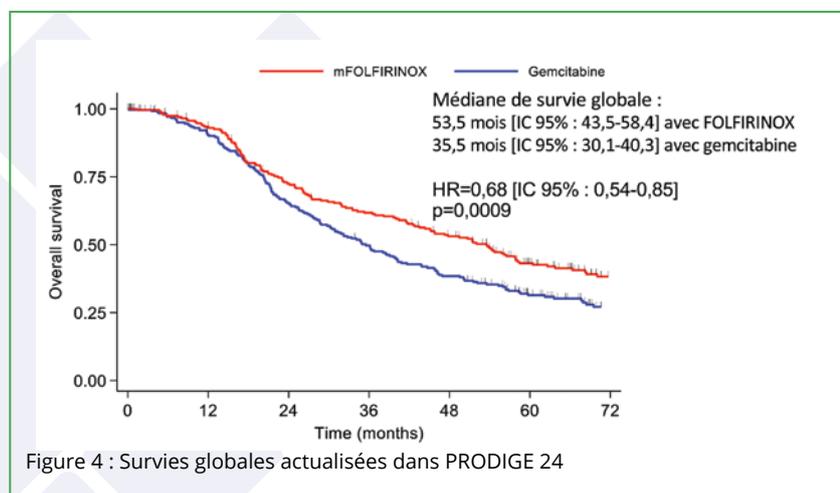


Figure 4 : Survies globales actualisées dans PRODIGE 24

Dans les bras FOLFIRINOX et gemcitabine, les taux de SSM à 5 ans étaient de 26,1 % vs 19,0 % et les taux de survie globale à 5 ans de 43,2 % vs 31,4 %, respectivement. Le FOLFIRINOX était associé à une augmentation significative de la survie globale spécifique (54,7 vs 36,3 mois ; HR=0,65 ; IC 95 % : 0,51-0,82 ; p=0,0003) et de la survie sans métastase (29,4 vs 17,7 mois ; HR=0,64 ; IC 95 % : 0,52-0,80 ; p=0,0001).

**La dose intensité (<80 % ou ≥80 %) et la durée de traitement (<6 mois ou ≥6 mois) n'étaient pas corrélées à la survie globale alors que le fait d'avoir reçu l'intégralité des cycles prévus l'était (HR=0,64 ; IC 95 % : 0,49-0,84 ; p=0,002).**

En conclusion, ces données confirment le statut de standard en adjuvant du FOLFIRINOX modifié. Les résultats des bras contrôles gemcitabine sont très comparables dans les deux études avec des taux de survie globale à 5 ans de 31 % dans cette population

très sélectionnée (scanner post-op et Ca 19-9 < 100 ou 180 UI/ml). Le FOLFIRINOX modifié est associé à un bénéfice significatif sur tous les critères de jugement dans l'étude PRODIGE 24 et, même si toute comparaison directe est difficile, **le taux brut de survie globale à 5 ans est supérieur à celui d'APACT (43 % vs 38 %)**. L'administration des 12 cycles de FOLFIRINOX modifié semble être l'élément le plus important pour l'efficacité thérapeutique.

**Le FOLFIRINOX modifié pour 12 cycles est la chimiothérapie adjuvante de référence chez les patients ayant reçu une résection R0-R1 d'un adénocarcinome du pancréas.**

**Le FOLFIRINOX modifié est actuellement évalué en néoadjuvant dans deux études de phase 3 internationales.**

#### Références :

1. Mas L, Schwarz L, Bachet JB. *Adjuvant chemotherapy in pancreatic*

*cancer: state of the art and future perspectives.* Curr Opin Oncol 2020;32(4):356-363.

2. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. *Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial.* J Clin Oncol 2020;38(16):1763-1773.

3. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.* N Engl J Med 2018;379 (25):2395-2406.

## Pancréas métastatique

1. **L'immunothérapie rate encore sa cible dans le cancer du pancréas : analyses ancillaires de l'étude PA.7 et résultats de l'association agoniste CD40/anti-PD1**

**a) Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire** sont inefficaces « globalement » dans la population des adénocarcinomes canaux pancréatiques (ADKP) lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, sauf dans le cas rare (1%-2%) des tumeurs présentant une instabilité des microsatellites (MSI). Cette inefficacité est due principalement à la faible immunogénicité et au phénotype immunitaire « froid » de l'ADKP (1). Plusieurs stratégies ont été testées pour surmonter ce microenvironnement immunosuppresseur.

L'essai de phase II randomisé PA.7 a évalué l'ajout d'une bi-immunothérapie par durvalumab (anticorps anti-PD-L1) et trémélimumab (anticorps anti-CTLA-4) à la chimiothérapie de première ligne par gemcitabine plus nab-paclitaxel vs. la chimiothérapie seule chez 180 patients (randomisation 2:1) ayant un ADKP métastatique. L'étude était négative, l'ajout de la bi-immunothérapie n'ayant pas permis d'améliorer significativement

ni la survie globale (SG, objectif principal ; médiane : 9,8 vs. 8,8 mois, HR : 0,94), ni la survie sans progression (SSP), ni le taux de réponse objective (2).

L'étude comprenait un programme d'analyses ancillaires dont les résultats étaient très attendus. Les premiers résultats portant sur la charge mutationnelle (*tumor mutational burden*, TMB) et la présence de mutation germinale du gène *ATM* ont été présentés respectivement à l'ASCO GI 2021 [3] et à l'ASCO 2021 (4). Le TMB a été évalué chez 174 des 180 patients inclus, sur biopsie liquide, par séquençage de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) par une méthode de nouvelle génération (NGS Predicine ATLAS, 600 gènes, panel de 2,4 mégabases), sur échantillon de plasma prélevé avant le début du traitement (3). La technique montrait une très bonne sensibilité, de l'ADNtc ayant été détecté chez plus de 99% des patients (173/174, dont 1 MSI).

• Au seuil de  $\geq 9$  mutations par mégabase (mut/Mb, environ 5% des patients, répartition équilibrée entre les 2 bras), le TMB était prédictif d'une amélioration de la SG avec l'ajout

de l'immunothérapie (HR : 0,30 vs. 0,97 si TMB < 9 mut/Mb).

• Par ailleurs, *ATM*, de même que *BRCA1/2*, est un gène impliqué dans la réparation de l'ADN et associé à un risque accru de développer un ADKP lorsqu'il est muté au niveau germinale (5) ; ces anomalies de réparation de l'ADN pourraient, au-delà du phénotype MSI, être associées à une sensibilité accrue à l'immunothérapie. Une mutation germinale d'*ATM* a été détectée en NGS dans le plasma avec le panel précédemment décrit chez 16/174 patients (9%, 12 dans le bras immunothérapie et 4 dans le bras chimiothérapie seule) et était associée à une survie améliorée avec l'immunothérapie (HR : 0,10, SG médiane 13,9 vs. 4,9 mois, vs. HR : 0,99 en l'absence de mutation *ATM*) (4). Ces deux études ouvrent des



pistes pour l'identification de sous-groupes d'ADKP d'intérêt pour l'immunothérapie et souligne l'importance des analyses ancillaires dans ces essais cliniques malheureusement souvent négatifs. On rappelle qu'en France les études de phase II TEDOPAM PRODIGE 63 et MAZEP-PA PRODIGE 73, évaluant toutes deux des stratégies d'immunothérapie en maintenance dans l'ADKP avancé, sont en cours.

### **b) Une autre stratégie explorée ces dernières années est celle des agonistes de CD40.**

CD40 est un membre de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) et est largement exprimé par les cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les monocytes ; il joue un rôle central dans l'activation des cellules présentatrices d'antigènes, notamment les cellules dendritiques, en régulant positivement l'expression à la surface cellulaire des molécules co-stimulatrices et du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), déclenchant la libération de cytokines et améliorant l'activation des lymphocytes T (6).

- Les résultats d'une étude de phase Ib évaluant l'ajout à la chimiothérapie par gemcitabine plus *nab*-paclitaxel d'un anticorps monoclonal agoniste de CD40 (APX005M), seul ou associé au nivolumab (anticorps anti-PD1), avaient montré une

activité clinique prometteuse chez des patients atteints d'ADKP métastatique en première ligne.

- Les résultats de la phase II ont été présentés à l'ASCO 2021 (7). Les patients ont été randomisés en trois bras : gemcitabine/*nab*-paclitaxel/nivolumab (bras A), gemcitabine/*nab*-paclitaxel/APX005M (bras B), gemcitabine/*nab*-paclitaxel/nivolumab/APX005M (bras C).

- L'étude était non comparative, le critère principal de jugement était le taux de SG à 1 an dans chaque bras, contre un taux de référence historique de 35% avec la chimiothérapie par gemcitabine/*nab*-paclitaxel seule (étude MPACT). Quarante-treize patients ont été inclus dans la phase II, et les patients de la phase Ib ont été ajoutés, soit au total 105 patients évaluables pour l'efficacité et 108 pour la tolérance.

Le taux de SG à 1 an était :

- de 57% ( $p=0,007$  vs. la référence historique, limite inférieure de l'IC95% : 41%) dans le bras A,

- 51% ( $p=0,029$ , limite inférieure IC95% : 36%) dans le bras B

- et 41% ( $p=0,236$ , limite inférieure IC95% : 27%) dans le bras C.

Au total, l'objectif de SG à 1 an a été atteint avec les associations chimiothérapie plus nivolumab et chimiothérapie plus APX005M, mais pas le bras combinant nivolumab et APX005M. Les résultats des analyses ancillaires

multiomiques sont attendus. Ces données ne sont pas en faveur d'une synergie de l'association du ciblage de CD40 avec les anti-PD1, et d'autres pistes doivent donc encore être explorées. Des essais sont en cours évaluant des anticorps agonistes CD40 en association avec la chimiothérapie.

**2. Thérapie ciblée : Le zénocutuzumab, une nouvelle arme efficace en cas de cancer du pancréas avec fusion NRG1**

Les thérapies ciblées ont échoué dans l'ADKP chez des patients non sélectionnés (8). Ces dernières années, des progrès sont venus de l'identification de petits sous-groupes moléculaires de patients porteurs d'altérations ciblables :

- mutations germinales de BRCA1/2 (olaparib),

- instabilité des microsatellites (anti-PD1),

- et aussi certains gènes de fusions rencontrés dans le sous-groupe très minoritaire (<10%) des tumeurs sans mutation activateur de KRAS (*KRAS*<sup>wt</sup>) (9).

Parmi eux, les fusions *NRG1* sont des anomalies oncogéniques rares identifiées dans les ADKP *KRAS*<sup>wt</sup> et d'autres types de tumeurs solides. La protéine de fusion *NRG1* active le récepteur HER3, conduisant à son hétérodimérisation avec HER2 et à l'activation de la signalisation

d'aval. Le zénocutuzumab est un anticorps bispécifique se liant à HER2 et inhibant HER3, développé pour le traitement des tumeurs porteuses de fusions *NRG1* (*NRG1+*).

Schram et al. [10] ont présenté à l'ASCO 2021 des résultats d'activité antitumorale et de tolérance du zénocutuzumab dans une étude internationale, multicentrique, de phase II (étude eNRGy, en cours) et un programme d'accès précoce au médicament.

Cinquante et un patients avec un cancer *NRG1+* (ADKP, cancers du poumon non à petites cellules [CBNPC], autres tumeurs) ont été traités par zénocutuzumab, 37 dans l'étude eNRGy et 14 dans le programme d'accès précoce. Trente-trois (10 ADKP, 18 CBNPC, 5 autres) avaient une maladie mesurable et évaluable radiologiquement et ont été inclus dans l'analyse.

– Parmi les 10 patients avec ADKP, l'âge médian était de 49 ans [34-72], 5 étaient des hommes, 6 avaient un PS ECOG 0 ; tous étaient métastatiques et avaient une tumeur *KRASwt*. Le nombre médian de lignes antérieures reçues était de 3 [1-6]. Le taux de réponse objective confirmée était de 40 % (4/10 ; intervalle de confiance à 90 % [IC90 %], 15-70) ; les réponses étaient rapportées dès le premier examen radiologique chez ces 4 patients.

– **Une réduction du volume tumoral était obtenue chez 7/10 patients et le taux de contrôle tumoral était de 90 % (IC90 %, 61-100). Une diminution du taux sérique de CA 19-9 de ≥ 50 % a été observée chez 9/9 (100 %) patients.**

– Le zénocutuzumab était bien toléré : la fréquence de survenue

de chacun des évènements indésirables de grade 3 était ≤5 % ; il n'a notamment pas été observé de cardiotoxicité, ni de toxicités sévères gastrointestinales ou dermatologiques.

Au total, le zénocutuzumab était associé à des réponses radiologiques et biologiques rapides et majeures chez des patients atteints d'ADKP métastatique *NRG1+*, lourdement prétraités, avec un profil de tolérance très favorable.

**Ces résultats viennent renforcer l'intérêt de la recherche de transcrits de fusion (NTRK, NRG1, ALK, RET...), chez les patients ayant un ADKP *KRASwt*.**

(1) Hilmi M, Bartholin L, Neuzillet C. *Immune therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: Where are we now?* World J Gastroenterol 2018; 24: 2137-2151.

(2) Renouf DJ, Knox JJ, Kavan P et al. *LBA65 The Canadian Cancer Trials Group PA.7 trial: Results of a randomized phase II study of gemcitabine (GEM) and nab-paclitaxel (Nab-P) vs GEM, nab-P, durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first line therapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC).* Annals of Oncology 2020; 31: S1195.

(3) Renouf DJ, Loree JM, Knox JJ et al. *Predictive value of plasma tumor mutation burden (TMB) in the CCTG PA.7 trial: Gemcitabine (GEM) and nab-paclitaxel (Nab-P) vs. GEM, nab-P, durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first line therapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC).* Journal of Clinical Oncology 2021; 39: 411-411.

(4) Renouf DJ, Loree JM, Knox JJ et al. *Predictive value of germline ATM mutations in the CCTG*

*PA.7 trial: Gemcitabine (GEM) and nab-paclitaxel (Nab-P) versus GEM, nab-P, durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first-line therapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC).* Journal of Clinical Oncology 2021; 39: 4135-4135.

(5) Hsu FC, Roberts NJ, Childs E et al. *Risk of Pancreatic Cancer Among Individuals With Pathogenic Variants in the ATM Gene.* JAMA Oncol 2021.

(6) Vonderheide RH, Bajor DL, Winograd R et al. *CD40 immunotherapy for pancreatic cancer.* Cancer Immunol Immunother 2013; 62: 949-954.

(7) O'Hara MH, O'Reilly EM, Wolff RA et al. *Gemcitabine (Gem) and nab-paclitaxel (NP) ± nivolumab (nivo) ± CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab), in patients (Pts) with untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC): Phase (Ph) 2 final results.* Journal of Clinical Oncology 2021; 39: 4019-4019.

(8) Neuzillet C, Rousseau B, Kocher H et al. *Unravelling the pharmacologic opportunities and future directions for targeted therapies in gastro-intestinal cancers Part 1: GI carcinomas.* Pharmacol Ther 2017; 174: 145-172.

(9) Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR et al. *Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial.* Lancet Oncol 2020; 21: 508-518.

(10) Schram AM, O'Reilly EM, O'Kane GM et al. *Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreas cancer and other solid tumors harboring *NRG1* fusions.* Journal of Clinical Oncology 2021; 39: 3003-3003.

# Cancers des voies biliaires

## Le nal-IRI est actif dans les cancers des voies biliaires... reste à trouver sa place.

Yoo, ASCO 2021 abstract 4006 et Perkhofer, ESMO 2021 abstract LBA10

L'irinotecan est une molécule fréquemment utilisée en France dans le cancer avancé des voies biliaires. Cette utilisation repose principalement sur des données

d'études de phase II. Une étude précédente, coréenne, avait randomisé 120 patients progressant après cisplatine-gemcitabine entre FOLFIRI et FOLFOX, et ne

montrait pas de supériorité au FOLFIRI (1).

Cette année, deux études ont testé la formulation liposomale de l'irinotecan, le nal-IRI, dans 2 situations différentes.

**1. La première étude, NIFTY, présentée à l'ASCO** et menée en Corée était une étude de phase II en 2<sup>ème</sup> ligne après cisplatine-gemcitabine, comparant le 5-FU à l'association nal-IRI + 5-FU (Figure 1).

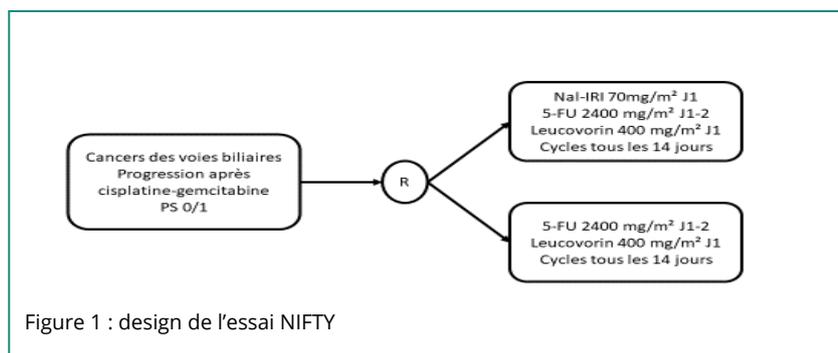


Figure 1 : design de l'essai NIFTY

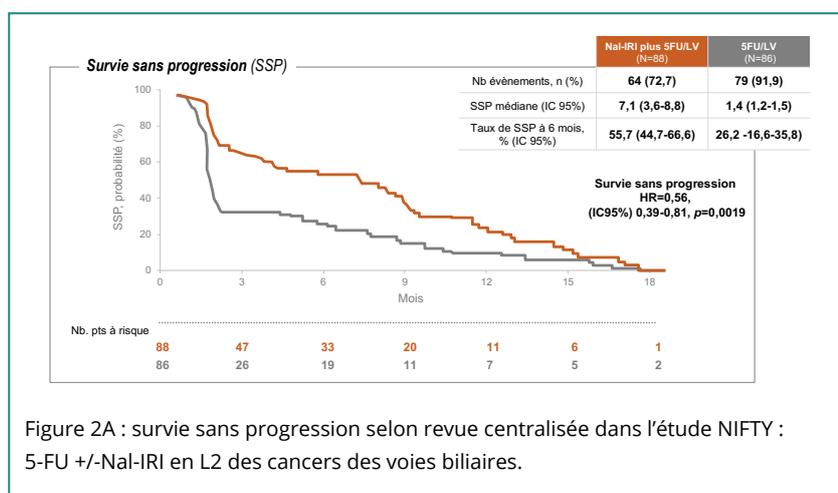


Figure 2A : survie sans progression selon revue centralisée dans l'étude NIFTY : 5-FU +/-Nal-IRI en L2 des cancers des voies biliaires.

La population incluse comportait 42 % de patients atteints de cholangiocarcinomes intrahépatiques.

- L'étude était positive dans son critère de jugement principal, la survie sans progression (SSP) (Figure 2A), avec une amélioration en médiane de 1,4 (IC 95 % 1,2-1,5) à 7,1 mois (IC 95 % 3,6-8,8), HR=0,56, p<0,001.

- La survie globale était également significativement augmentée (Figure 2B), avec une médiane passant de 5,5 (95 % CI : 4,7-7,2) à 8,6 mois (95 % CI : 5,4-10,5), HR=0,68 (p=0,035).

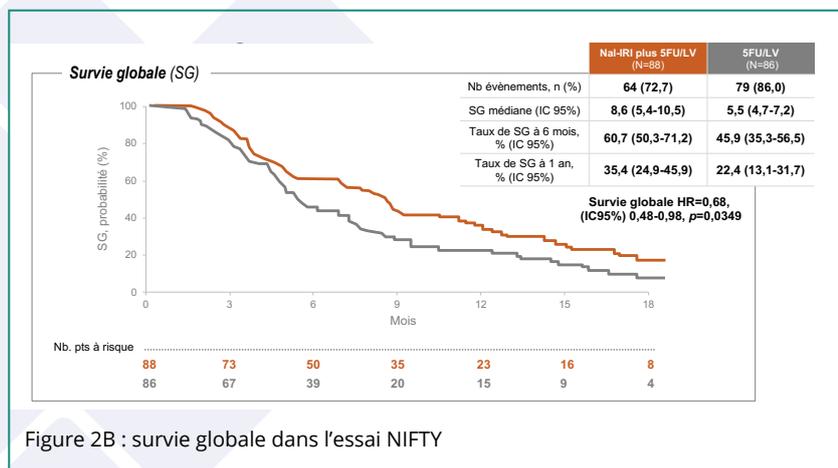


Figure 2B : survie globale dans l'essai NIFTY

- La réponse objective revue en centralisée était de 14,5 % vs 5,5 % (p=0,068).

- La toxicité était aussi augmentée, avec essentiellement plus de neutropénies de grade 3-4 (24 % vs 1 %) et plus d'asthénie de grade 3-4 (13 % vs 4 %).

Cette étude est la première à montrer un bénéfice à une bithérapie comparée à une fluoropyrimidine seule en 2<sup>ème</sup> ligne. Si les résultats semblent numé-

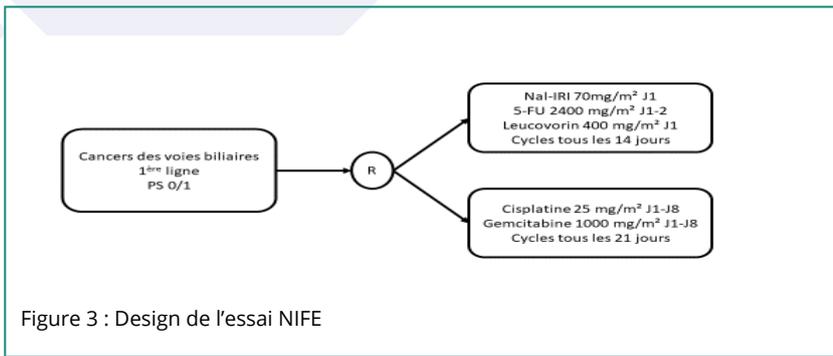


Figure 3 : Design de l'essai NIFE

riquement meilleurs que ceux du FOLFOX dans l'essai ABC-06 (pourtant comparé aux soins de supports seuls) (2), cette comparaison entre deux études très différentes en termes de recrutement n'est pas valide. Surtout, des études en population européenne seront nécessaires avant de pouvoir être appliquées en France.

## 2. Étude NIFE.

Des données utilisant le Nal-IRI en population européenne ont été rapportées à l'ESMO avec l'essai allemand NIFE. Cette étude de phase II se situait cette fois en **1<sup>ère</sup> ligne**, testant la même association 5-FU/Nal-IRI en comparaison au cisplatine/gemcitabine (Figure 3).

L'objectif primaire était d'obtenir une SSP à 4 mois d'au moins 50 % dans le bras expérimental. La population analysée (n=91) comportait 71 % de patients at-

teints de cholangiocarcinomes intrahépatiques.

- L'étude est positive, car la SSP à 4 mois était de 51 % ; elle était cependant de 59 % dans le bras cisplatine-gemcitabine, et les courbes ne suggèrent pas de bénéfice clair du traitement expérimental.

Le profil de toxicité était différent, avec plus de toxicité digestive dans le bras expérimental, mais plus de toxicité hématologique dans le bras contrôle. Le trop faible effectif de la cohorte des cholangiocarcinomes extra-hépatiques (n=25) ne permet pas de confirmer un potentiel bénéfice dans ce sous-groupe comme suggéré par les auteurs.

Cette étude apporte des données intéressantes d'activité de cette association.

Cependant, les résultats présentés ne suffisent pas à challenger le cisplatine-gemcitabine, tout comme le fait que l'essai français PRODIGE 38-AMEBICA n'arrivait pas à montrer de supériorité du FOLFIRINOX (3).

Les progrès pourraient venir soit du nab-paclitaxel (4), soit de l'association à l'immunothérapie (avec les résultats des phases 3 du durvalumab et du pembrolizumab attendus prochainement), mais plus probablement de l'utilisation des thérapies ciblées, **les inhibiteurs d'IDH1 (ivosidenib) et de FGFR2 (pemigatinib) étant actuellement accessibles en France en 2<sup>ème</sup> ligne, et justifiant de tester tous les patients lors de la première ligne.**

L'étude SAFIR ABC-02 devrait permettre de faire accéder plus largement les patients français à la médecine de précision en maintenance post-première ligne des cancers des voies biliaires début 2022.

**De ces 2 essais, on retiendra une activité du Nal-IRI dans les cancers des voies biliaires, mais des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer son rôle en Europe.**

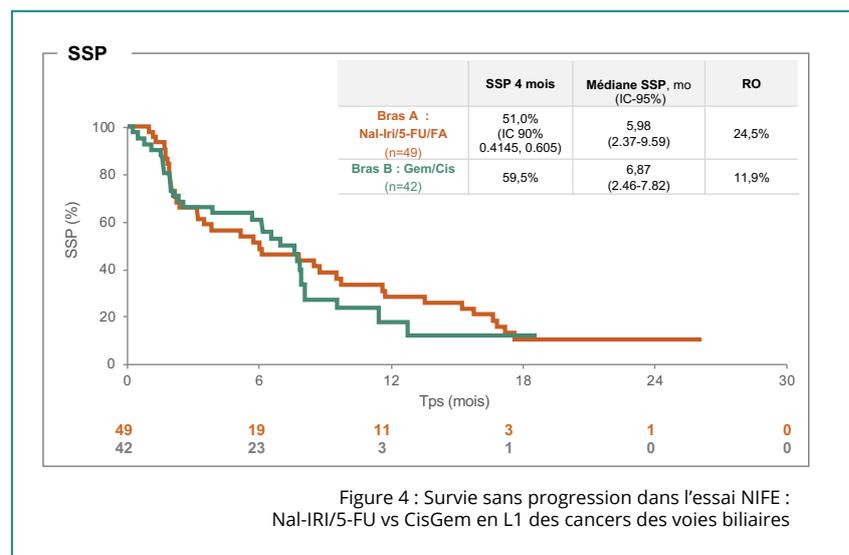


Figure 4 : Survie sans progression dans l'essai NIFE : Nal-IRI/5-FU vs CisGem en L1 des cancers des voies biliaires

## Références :

(1) Choi IS, Kim KH, Lee JH, Suh KJ, Kim J-W, Park JH, et al. *A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy.* Eur J Cancer. sept 2021;154:288-95.

(2) Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial.* Lancet Oncol. mai 2021;22(5):690-701.

(3) Phelip J-M, Desrame J, Edeline J, Barbier E, Terrebonne E, Michel P, et al. *Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract*

*cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): a randomised Phase 2 study.* J Clin Oncol. 2021;in press.

4. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. *Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial.* JAMA Oncol. 1 juin 2019;5(6):824.

# Carcinomes hépatocellulaires

## CHC localisés de petite taille

### Radiofréquence versus chirurgie : le duel des titans dans le CHC localisés

*Kudo et al, ASCO 2021, Abs 4093*

L'étude japonaise multicentrique randomisée et contrôlée (phase 3, essai SURF) comparant la chirurgie à l'ablation par radiofréquence des petits CHC avait montré que la survie sans récurrence n'était pas significativement différente dans les deux groupes.

Lors de l'ASCO 2021, les données de survie globale ont été présentées.

Les patients inclus présentaient un CHC d'un diamètre inférieur à 3 cm et au maximum 3 nodules. Entre 2009 à 2015, 308

patients ont été inclus. Après exclusion des patients inéligibles, les groupes chirurgie et radiofréquence comprenaient 150 et 152 patients, respectivement. Dans les deux groupes, les caractéristiques des patients étaient similaires avec notamment 90 % de lésion unique et une taille médiane de 1,8 cm.

La survie globale à 5 ans ne différait pas significativement entre les deux groupes et était de 74,6 % et de 70,4 % dans les groupes chirurgie et ra-

diofréquence respectivement ( $p=0,828$ ).

**Ainsi l'essai SURF a confirmé que les survies globale et sans récurrence n'étaient pas différentes entre les deux groupes chirurgie ou radiofréquence dans le CHC localisé de petite taille (moins de 3cm par nodule et au maximum 3 nodules).**

# CHC résécables : traitements néoadjuvants et adjuvants

## CHC au-delà des critères de Milan :

### Traitement intra-artériel par FOLFOX en néo-adjuvant

Li et al, ASCO 2021, Abs 4008

L'intérêt de la chirurgie dans les CHC résécables satisfaisant aux critères de Milan ne fait pas de doute. En revanche, la place de la chirurgie carcinologique dans les CHC de stades A/B selon la classification de Barcelone, résécables mais au-delà des critères de Milan n'est pas encore définie. L'étude présentée à l'ASCO 2021 par Li et al, était une étude de phase 3 randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une chimiothérapie intra artérielle hépatique (CIAH) par FOLFOX en néoadjuvant dans cette indication.

De mars 2016 à juillet 2020, 208 patients chinois avec un CHC de stade A/B selon la classification de Barcelone, résécables et ne répondant pas au critère de Milan ont donc été randomisés entre :

- CIAH en néoadjuvant suivie d'une chirurgie hépatique carcinologique (groupe CIAH ; n=104)

- et chirurgie seule (groupe Chirurgie ; n=104).

Quatre-vingt-dix-neuf et 100 patients du groupe CIAH et chirurgie ont été inclus dans l'analyse d'efficacité et de sécurité, respectivement. Le critère d'évaluation principal était la survie globale.

- Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 92,9 %, 78,6 % et 63,5 % pour le groupe CIAH et de 79,5 %, 62,0 % et 46,3 % pour le groupe chirurgie, respectivement.

- Les taux de survie sans progression à 6, 12 et 18 mois étaient de 77,6 %, 50,4 % et 47,4 % pour le groupe CIAH et de 52,7 %,

42,8 % et 34,8 % pour le groupe chirurgie, respectivement.

- La survie globale et la survie sans progression étaient significativement meilleures dans le groupe CIAH que dans le groupe chirurgie (p=0,016 et p=0,017, respectivement).

- Aucun patient du groupe CIAH n'a présenté d'effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement néoadjuvant. Les événements indésirables liés à l'opération étaient similaires entre les deux groupes (p=0,300).

**Cette étude place la CIAH par FOLFOX comme une option intéressante en néoadjuvant pour les CHC stade A/B selon la classification de Barcelone, résécables et au-delà des critères de Milan.**

## Chimioembolisation +/- Lenvatinib en adjuvant dans le CHC opéré

Chen et al, ESMO 2021, 945 P

Plusieurs études ont démontré que la résection chirurgicale dans le CHC améliorait la survie globale. Malgré cela le risque de récurrence demeure très élevé et il n'existe pas de traitement adjuvant standard pour diminuer le taux de rechute postopératoire. Certaines études avaient suggéré que la chimioembolisation (TACE) en adjuvant pouvait réduire le taux de récurrence tumorale et prolonger la survie sans maladie et la survie globale.

Lors de l'ESMO 2021, ont été présentés les résultats d'une co-

horde prospective multicentrique de patients traités en adjuvant post-opératoire par une association TACE + Lenvatinib. Les patients étaient répartis entre TACE + Lenvatinib (n= 92) et TACE seule (n=92).

- Les survies moyennes sans maladie étaient de 17,0 mois (IC 95 % : 12,0-24,0) et 9,0 mois (IC 95 % : 7,0-14,0 ; p=0,0228) dans les groupes TACE + Lenvatinib et TACE, respectivement.

- Dans le groupe TACE + Lenvatinib, les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents

(>5 %) étaient l'hypertension (19,6 %), la diarrhée (15,2 %), le saignement gingival (13,0 %), le syndrome mains-pieds (8,7 %), les douleurs articulaires (5,4 %) et l'altération de la fonction hépatique (5,4 %).

**L'ajout du Lenvatinib à la chimioembolisation est supérieur à la chimioembolisation seule dans le CHC opéré.** Cette association justifie d'être évaluée en comparaison avec le traitement de référence : la surveillance exclusive.

# CHC avancés ou non opérables

## Pembrolizumab en première ligne dans le CHC avancé :

### Résultats actualisés de la phase II

KEYNOTE-224: Van Laethem et al, ESMO 2021, 933P

L'étude KEYNOTE-224, étude de phase II ouverte, monobras et multicohorte, a montré que la monothérapie par pembrolizumab présentait un effet antitumoral et un profil de sécurité acceptable dans le CHC avancé prétraité par sorafénib et également dans le CHC naïf.

**Les données actualisées dans le CHC naïf et non résécable** ont été présentées lors de l'ESMO 2021. Le pembrolizumab était donné à la dose de 200 mg intra veineux toutes les 3 semaines pendant un maximum de 2 ans.

- Les taux de réponse objectifs étaient de 16 % (IC 95 % : 7-29, de stabilité de 41 % (n= 21) et de progression de 33 % (n=17). Le taux de contrôle de la maladie était donc de 57 %. Aucune réponse complète n'a été observée.

- La durée médiane de la réponse était de 16 mois (3-24+) et 73 % des patients ont bénéficié d'une réponse d'au moins 12 mois.

- La survie sans progression médiane et la survie globale mé-

diane étaient de 4 mois (IC 95 % : 2-8) et de 17 mois (IC 95 % : 8-23), respectivement.

Cette cohorte de patients avec un CHC avancé et naïf de tout traitement offre des résultats similaires à ceux obtenus avec la cohorte dédiée aux patients en deuxième ligne après échec du sorafénib (KEYNOTE-224 - Cohorte 1). **Ils soutiennent l'intérêt du Pembrolizumab dans le CHC** avec une toxicité acceptable.

## Chimioembolisation avec Nivolumab dans le CHC non résécable

Vogel et al, ESMO 2021, LBA 37

Les combinaisons basées sur l'immunothérapie ont récemment révolutionné le traitement des patients suivi pour un CHC avancé mais leur importance dans les stades plus localisés mais non opérables reste à déterminer. Par ailleurs la chimioembolisation (TACE) est couramment utilisée comme traitement de première ligne dans le CHC localement avancé.

L'objectif de l'étude réalisée et coordonnée par l'AIO (phase II multicentrique) était de déterminer l'efficacité et la toxicité de la TACE associée au nivolumab. Cette phase II monobras a inclus 59 patients qui ont reçu jusqu'à

2 TACE suivis de perfusion itératives de nivolumab (240 mg/ toutes les 2 semaines). Le nivolumab était introduit à J2 ou J3 de la première cure de TACE et était poursuivi jusqu'à progression (ou maximum 2 ans). Le critère d'évaluation principal était le taux de survie (objectif >55 %). Quarante-neuf patients ont reçu au moins une dose de nivolumab (14,3 % VHC et 8,2 % VHB). La taille médiane des tumeurs était de 3 cm (0,6 e 14,7 cm) et leur nombre médian de 3 (1 e 12).

- **Le taux de réponse objective était de 71 %.**

- La survie sans progression médiane était de 6,14 mois (IC 95 % : 5,16 à 7,56).

- Des effets indésirables de grade 3 liés au traitement sont survenus chez 34,7 % des patients.

Cette étude a largement dépassé son objectif principal (taux de réponse objective) et **identifie l'association chimioembolisation plus immunothérapie (dans le cas présent avec le nivolumab) comme une association à fort potentiel dans le CHC localisé et non résécable.**

## Atezolizumab + Bevacizumab supérieur au Sorafenib dans le CHC avancé

Ducreux, ASCO 2021, Abs 4071; ; Kudo, ESMO 2021, 932P; Breder, ASCO 2021, Abs 4073

L'étude IMbrave150 avait montré la supériorité de l'association Atezolizumab avec le Bevacizumab (Atezo + Bev) par rapport au sorafenib en 2020 (Finn et al, NEJM, 2020) et **ce traitement est ainsi devenu le nouveau standard de première ligne dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable**. Les patients du groupe Atezo + Bev ont reçu 1200 mg d'atezolizumab plus 15 mg de bevacizumab par kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Les patients du groupe sorafenib ont reçu 400 mg de sorafenib per os deux fois par jour.

**a) Ducreux et al ont présenté** à l'ASCO 2021 une analyse de l'étude IMbrave 150 visant à étudier l'association entre la réponse au traitement et la survie globale. Avec un suivi supplémentaire de 12 mois depuis l'analyse initiale, le bénéfice en faveur de l'association Atezo + Bev est maintenu avec une survie globale médiane actualisée de 19,2 mois vs 13,4 mois avec le sorafenib (HR stratifié, 0,66 ; IC 95 % : 0,52, 0,85). Le taux de réponse objective actualisé était de 30 % avec Atezo + Bev vs 11 % avec le sorafenib.

**La survie globale était plus longue chez les patients avec une réponse confirmée selon RECIST 1.1 (réponses partielle + réponse complète) par rapport aux non-répondeurs.**

**b) De plus, Kudo et al,** ont rapporté à l'ESMO 2021 à partir de cette phase III les données des patients sans invasion macrovasculaire ni atteinte extra-hépatique soit 111 patients sur les 501 inclus.

Parmi les 72 patients traités par Atezo + Bev, 37 (51 %) avaient déjà reçu un traitement locorégional et 32 (44 %) avaient reçu au moins une chimioembolisation.

Parmi les 39 patients traités par sorafenib, 24 (62 %) avaient déjà reçu un traitement locorégional et 20 (51 %) au moins une chimioembolisation.

- Les survies globales médianes étaient de 24,6 mois et 18,1 mois dans le groupe Atezo + Bev et sorafenib (HR 0,58 ; IC à 95 % 0,34, 1,01), respectivement.

- Les survies sans progression médianes étaient de 9,6 et 8,3 mois, respectivement (HR 0,80 ; IC à 95 % 0,52, 1,26).

- Des effets indésirables de grade 3/4 liés au traitement sont survenus chez 49 % et 47 % des patients traités par Atezo + Bev et sorafenib respectivement.

**L'association Atezo + Bev confirme donc son statut de traitement standard dans le CHC non résécable y compris dans le sous-groupe des patients sans invasion macrovas-**

**culaire ni atteinte extra hépatique.**

**c) Enfin, Breder et al,** ont, toujours à partir de l'étude IMbrave150, analysé le sous-groupe des patients avec invasion par un thrombus tumoral dans le tronc porte ou dans la veine porte controlatérale (Vp4) (ASCO 2021). Au total, 73 (15 %) patients étaient Vp4 et répartis dans les groupes Atezo + Bev (n=48) et sorafenib (n=25).

- La survie globale médiane était de 7,6 vs 5,5 mois (HR, 0,62 ; 95 % CI : 0,34, 1,11) et la survie sans progression médiane était de 5,4 vs 2,8 mois (HR, 0,62 ; 95 % CI : 0,35, 1,09) dans les groupes Atezo + Bev et sorafenib, respectivement.

- Le taux de réponse objective était de 23 % vs 13 % dans les groupes Atezo + Bev et sorafenib, respectivement.

- Les hémorragies digestives hautes par rupture de varices étaient plus élevées sous Atezo + Bev chez les patients Vp4 (13,6 %) que chez les autres patients en intention de traiter.

**L'analyse spécifique de ce sous-groupe de plus mauvais pronostic confirme la supériorité de l'association Atezolizumab + Bevacizumab chez les patients atteints de Vp4.**

## Chimiothérapie intra artérielle versus sorafenib dans le CHC avancé :

### Étude de phase 3 FOHAIC-1

Luy et al, ASCO 2021, Abs 4007

Dans les essais cliniques IMbrave150 (cf ci-dessus), SHARP et Asia-Pacific SHARP, le pourcentage de métastases extra-hépatiques atteignait 63 %, 53 % et 68,7 %, respectivement. Contrairement à

ces trois études de phase III et aux essais en cours qui explorent l'intérêt d'un traitement systémique, aucune étude ne s'est principalement concentrée sur les volumineuses tumeurs intra-hépatiques.

Pour pallier cette lacune, les auteurs ont réalisé une étude de phase III randomisée comparant la chimiothérapie intra artérielle par oxaliplatine et 5 FU (CIAH) au sorafenib.

De mai 2017 à mai 2020, 551 patients avec volumineuse tumeur intra-hépatique ont ainsi été inclus et randomisés entre CIAH (n= 130) et sorafenib (n=132).

Une invasion macrovasculaire avec ou sans métastase extra-hépatique était présente chez 82,8 % des patients. Le diamètre tumoral médian était de 11,7 cm (IQR 8,3-14,0) et de 10,8 cm (8,7-13,6) dans le groupe CIAH et sorafenib, respectivement (p= 0,439). Le pourcentage de

patients dont le foie était atteint à plus de 50 % était de 41,5 % et 39,4 %, respectivement (p=0,724).

- La survie globale médiane était de 13,9 mois (IC95 % 10,6-17,2) et de 8,2 mois (7,5-9,0) dans le groupe CIAH et sorafenib, respectivement (p<0,001).

- Dans le groupe CIAH, une réponse tumorale a été observée dans 12,3 % des cas (n=16) dont 15 (93,8 %) ont bénéficié d'une chirurgie curative ou d'une abla-

tion et ont finalement obtenu une survie sans progression de 16,4 mois.

**Cette étude randomisée de phase 3 identifie l'efficacité de la CIAH avec un bénéfice en survie globale par rapport au sorafenib en première ligne du CHC avancé et avec une volumineuse masse intra-hépatique.**

Sa place à l'ère de l'immunothérapie dans cette indication reste à définir.

## Traitement par Anti-PD1 et marqueurs moléculaires prédictifs de réponse dans le CHC avancé

*Haber et al, ASCO 2021, Abs 4100*

L'immunothérapie et les anti-PD1 ont permis d'obtenir des taux de réponse objectif d'environ 20 % chez les patients atteints d'un CHC avancé, mais les biomarqueurs moléculaires prédictifs de la réponse restent inconnus. Un consortium international de 13 centres de référence a rassemblé 111 échantillons tumoraux de patients atteints d'un CHC avancé et traités par un traitement anti-PD1 en monothérapie. Une analyse transcriptomique a été réalisée chez 83 patients, dont 28 étaient en première ligne (taux de réponse objective : 42,9 %), 41 en 2e ligne (taux de réponse objective : 29,3 %) et 14 en 3e ligne (taux de réponse objective : 7,1 %).

Chez les patients traités en première ligne, la réponse était associée à une augmentation significative de la **signalisation de l'Interferon-c (IFNc)**. Grâce à l'analyse de l'expression différen-

tielle, une signature de 11 gènes qui était significativement associée aux deux voies principales (FDR < 0,01) et qui était capable de prédire la réponse objective, la survie sans progression et la survie globale a été créée. La signature a été validée par trois cohortes indépendantes de patients atteints de mélanome, de cancer du poumon et de cancer épidermoïde de la tête et du cou, où une forte expression était associée à une augmentation significative du taux de réponse objectif et à une survie sans progression plus longue.

- Dans le CHC, une signature forte était associée à un profil distinct de l'infiltrat immunitaire, dans lequel une augmentation des macrophages M1 (p = 0,003), des cellules T mémoires CD4 (p < 0,01) et de l'infiltration des cellules T CD4 (p = 0,026) a été observée.

- Inversement, une signature faible était associée à une augmentation marquée des cellules T régulatrices (p < 0,001).

- Aucune association n'a cependant été trouvée entre l'infiltrat immunitaire global ou les mutations CTNNB1 et la réponse.

- Chez les patients prétraités par inhibiteurs de tyrosine kinase en première ligne avant de recevoir un traitement anti-PD1, la signature n'était plus en mesure de prédire ni la réponse objective, ni la survie sans progression, ce qui suggère que les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent modifier la signature du microenvironnement rendant caduque ce marqueur potentiellement prédictif d'efficacité des anti-PD1.

**A ce jour il n'existe pas de marqueur prédictif d'efficacité de l'immunothérapie dans le CHC avancé.**

## L'AFP, un marqueur pronostique du CHC avancé sous régorafenib

*Lim et al, ESMO 2021, 952 P*

Le régorafenib est un traitement validé dans le CHC non résécable et avancé après progression sous sorafenib en première ligne. Il n'existe pas de marqueur fiable permettant de prédire l'efficacité du régorafénib. Une étude de cohorte présentée lors de l'ESMO 2021, a évalué la valeur prédictive de de l'alpha-foeto-protéine (AFP) dans le CHC avancé sous régorafenib.

Au total 581 patients Coréens et Italiens ont été inclus. L'AFP de base (seuil de 400 ng/mL) et la variation de l'AFP en cours de traitement (réduction de 20 % par rapport au dosage initial) ont été corrélées avec la survie globale et à la survie sans progression.

L'âge médian était de 62 ans et 87 % étaient des hommes. L'étiologie de la cirrhose était majori-

tairement le VHB (65 %) et le VHC (14 %).

- Un taux sérique d'AFP supérieur à 400 ng/mL (n=266, 46 %) a été associé de manière significative à une survie sans progression et une survie globale plus faible sous régorafenib (SG : 9,6 mois vs 13,6 mois (p<0,001); SSP : 2,8 mois vs 3,9 mois (p<0,001)).

- Les patients avec une réponse biologique sous régorafenib (baisse de l'AFP de plus de 20 % sous traitement ; n= 196, 34 %) avaient des survies globales et sans progression significativement plus longues que les autres (SG : 18,7 mois vs 9,7 mois (p<0,001) ; SSP : 4,8 mois vs 2,8 mois (p<0,001)).

- En analyse multivariée, le taux d'AFP initial et la baisse de l'AFP pendant le traitement

étaient des facteurs pronostiques indépendants de la survie globale (taux de base de l'AFP: HR : 0,59 ; IC95 % : 0,45-0,78, (p<0,001) ; réponse biologique: HR : 0,38 ; IC95 % : 0,28-0,52 (p<0,001)) et de la survie sans progression (taux de base de l'AFP: HR :0,70 ; IC95 % : 0,58-0,86, (p=0,001) ; réponse biologique : HR :0,55 ; IC95 % : 0,44-0,68 (p<0,001)).

**Lors de l'introduction du régorafenib après progression sous sorafenib, un taux d'AFP supérieur à 400 est un facteur de mauvais pronostic. L'absence de diminution de l'AFP sous régorafenib également.**

# Traitements néoadjuvants et adjuvants des cancers du rectum

Après un ASCO 2020 très riche ayant abouti à un véritable nouveau concept de traitement, le schéma TNT (séquence néoadjuvante intégrant chimiothérapie et radio(chimio)thérapie) avec les

résultats des études Prodigé 23 et de Rapido, tous deux publiés en avril 2021 dans le Lancet Oncol (1, 2), l'ASCO et l'ESMO 2021 ont continué sur cette lancée avec des essais de moindre puis-

sance mais pointant les interrogations actuelles dans la prise en charge des cancers du rectum localisés.

## Traitement néoadjuvant avec RT 5X5 pour les cancers rectaux de stades II-III

### Étude de phase III chinoise STELLAR

*Jin et al ASCO 2021 Abs #3510*

Celle-ci comparait un traitement néoadjuvant standard type CAPE50 modifié à un traitement TNT avec radiothérapie accéléré 5X5 suivie de 4 cures de CAPOX puis chirurgie (Design figure 1).

Ce bras expérimental, proche du bras TNT de RAPIDO, montrait dans cet essai avec 599 patients randomisés des survies sans rechute et globale statistiquement en faveur du bras expérimental,

avec tendance à la diminution du risque de rechute locale, et sans toxicité rédhibitoire, confirmant ainsi les résultats de l'essai RAPIDO (Résultats figures 2 et 3).

## CT néoadjuvante exclusive pour cancers rectaux stades II-III sans envahissement du fascia recti

### Étude chinoise de phase III CONVERT

*Ding PR et al., ESMO® 2021, Abs #LBA22*

Alors que la radio-chimiothérapie néoadjuvante est le standard dans les adénocarcinomes rectaux avancés sans envahissement du fascia recti, l'étude CONVERT présentée à l'ESMO® 2021 comparait la chimiothérapie néoadjuvante par CAPOX à

la radio-chimiothérapie néoadjuvante (RCT) dans cette situation. Les patients entre juin 2014 et octobre 2020 présentant un adénocarcinome du rectum localement avancé (stades II et III mais sans envahissement du fascia recti) ont été randomisés entre CAPOX (4 cycles) et RCT avec pour critère

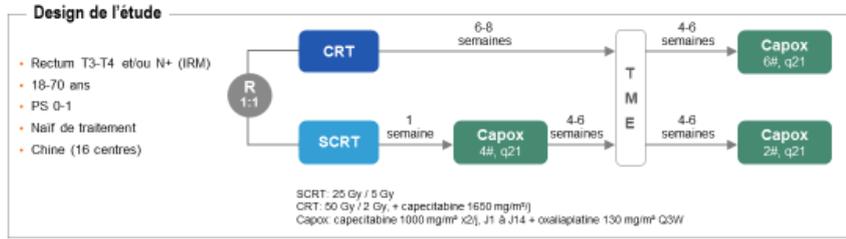
principal la survie sans progression locale ou régionale.

Au total, 663 patients (331 dans le bras CAPOX ; 332 dans le bras RCT) ont été inclus. A noter que 52,8 % des patients ont reçu la totalité de la dose prévue dans le bras CAPOX versus 44,1 % dans le bras RCT (p=0,065).

## Cancer du Rectum localisé – RT courte + CT vs RCT?

### Étude STELLAR

- Phase 3 comparant une radiothérapie courte suivie de chimiothérapie vs radiochimiothérapie



#### Objectif Principal :

→ Démontrer que la R courte (SCRT) suivie de CT n'est pas inférieure à la CRT sur la SSM à 3 ans

#### Objectifs secondaires :

→ SG, contrôle local, Taux de métastases à distance, toxicités, QoL

Figure 1 : Jin J. et al. ASCO2021, Abs #3510

## Cancer du Rectum localisé – RT courte + CT vs RCT?

### Étude STELLAR : Résultats

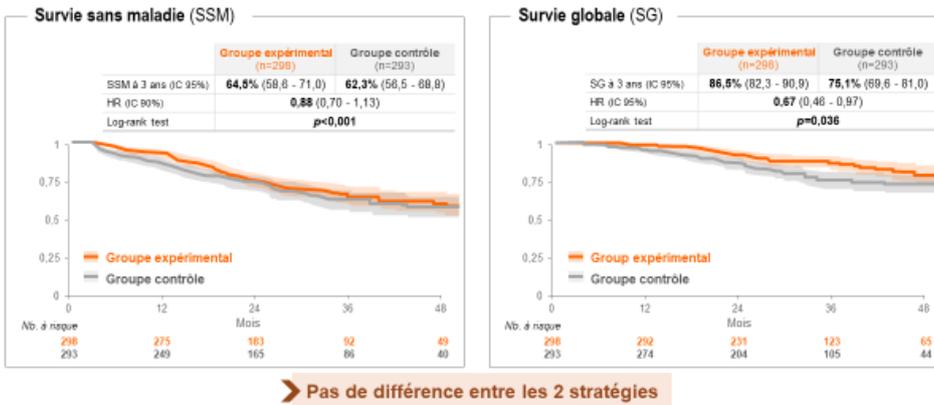


Figure 2 : Jin J. et al. ASCO2021, Abs #3510

## Cancer du Rectum localisé – RT courte + CT vs RCT?

### Étude STELLAR

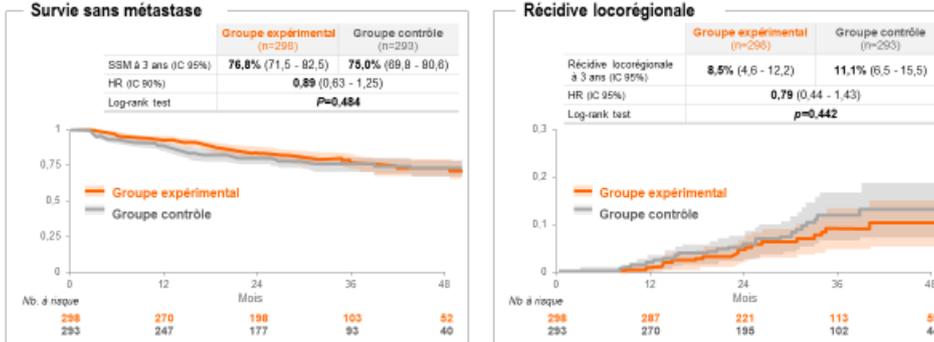


Figure 3 : Jin J. et al. ASCO2021, Abs #3510

Le taux de réponse complète (pCR) dans les bras CAPOX et RCT était de 11,0 % et 13,8 % (p=0,333), respectivement. Le taux de downstaging (ypStage 0 à 1) dans les bras CAPOX et RCT était de 40,8 % et 45,6 % (p=0,265), respectivement.

La chimiothérapie néoadjuvante réduit significativement les métastases à distance par rapport à la RCT (0,7 % vs 3,1 %, p= 0,034). Deux patients dans le bras CAPOX et 5 patients dans le bras

RCT ont obtenu une réponse clinique complète et n'ont pas été opérés. Moins d'iléostomies préventives ont été observées dans le bras CAPOX (52,2 vs 63,6, p=0,008). Les deux bras présentaient une toxicité à court terme et des complications postopératoires similaires.

Le traitement néoadjuvant par CAPOX a permis d'obtenir un taux similaire de réponse complète et de réponse partielle avec moins de métastases à distance

et d'iléostomie préventive que la RCT. L'étude CONVERT permet d'envisager une alternative à la RCT néo adjuvante si nécessaire.

Des résultats à long terme sont nécessaires afin de positionner cette option surtout que depuis l'ASCO® 2020, il est recommandé de traiter les adénocarcinomes du rectum T3-T4 M0 (inclus dans l'étude CONVERT) par folfirinon puis radiochimiothérapie en néoadjuvant après les résultats de l'étude PRODIGE 23.

## Stratégie de préservation d'organe

### Étude NEO : Préservation d'organe pour tumeurs de stade II

Kennecke HF et al., ASCO2021, Abs #3508

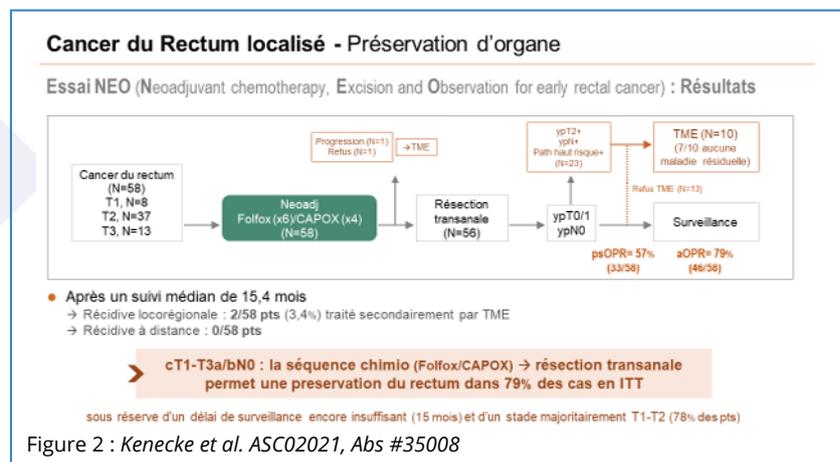
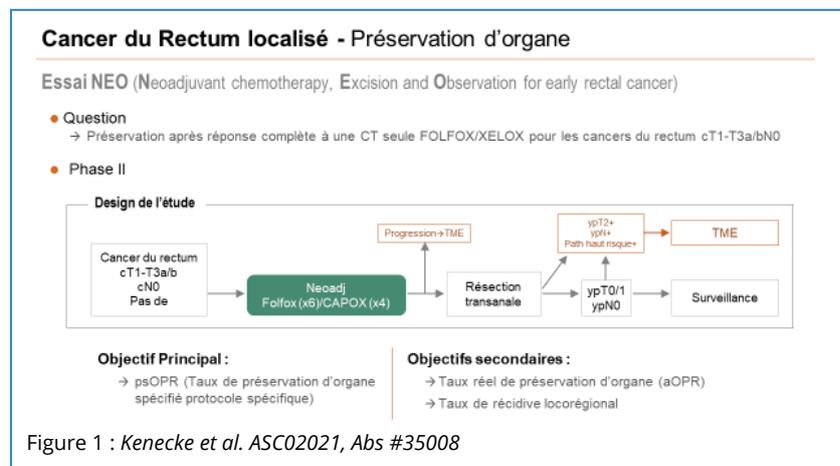
Cette étude a évalué après chimiothérapie (CT) d'induction à base d'oxaliplatine et après excision du résidu tumoral par voie transanale :

- soit une stratégie d'observation en cas de résidu ypT0-1,
- soit une chirurgie TME dans les autres cas,

L'intérêt était à la fois d'essayer d'obtenir une préservation d'organe et d'éviter les séquelles fonctionnelles de la radiothérapie (Design Figure1).

Au total 33 des 58 patients inclus, soit 57 %, ne présentaient pas de résidu tumoral ou un résidu minime (ypT0-1) après CT d'induction.

Sur le suivi relativement court (15 mois) incluant aussi les patients avec résidu significatif mais ayant refusé la chirurgie TME (13 sur 23 !) soit au total 79 % de l'effectif initial, le taux de rechute local était faible de 3.4 % (Figure 2).



# Étude OPRA : Préservation d'organe pour tumeurs de stades II et III

Thompson H et al., ASCO2021, Abs #3509

Dans cette étude de phase II randomisée incluant des cancers du rectum stades II-III, deux bras avec schéma TNT étaient à l'étude, l'un avec ARCC suivi de CT de consolidation, l'autre avec CT d'induction suivi d'ARCC. Dans les deux bras après le traitement néoadjuvant les patients étaient réévalués et l'attitude thérapeutique était codifiée en fonction de la réponse obtenue (Figure 1):

- En cas de réponse complète ou subcomplète, une stratégie Watch and Wait (WW) était proposée.
- Et en cas de résidu tumoral significatif, une chirurgie TME était recommandée.

La stratégie WW en cas de réponse complète paraissait validée par des survies excellentes, elle se discutait en cas de réponse subcomplète puisqu'associée à une perte de chance en survie de l'ordre de 10 % (Fig 2).

S'agissant de données non randomisées (pour la stratégie appliquée après le traitement néoadjuvant), il convient de rester très prudent, une attitude WW pouvant sans doute être discutée en RCP en cas de réponse complète ou subcomplète sous couvert d'une surveillance très attentive.

- Retenons de ces nombreux essais :
- Importance de l'IRM dans le staging initial.
  - Réévaluation combinée : endoscopie/imagerie si stratégie WW.

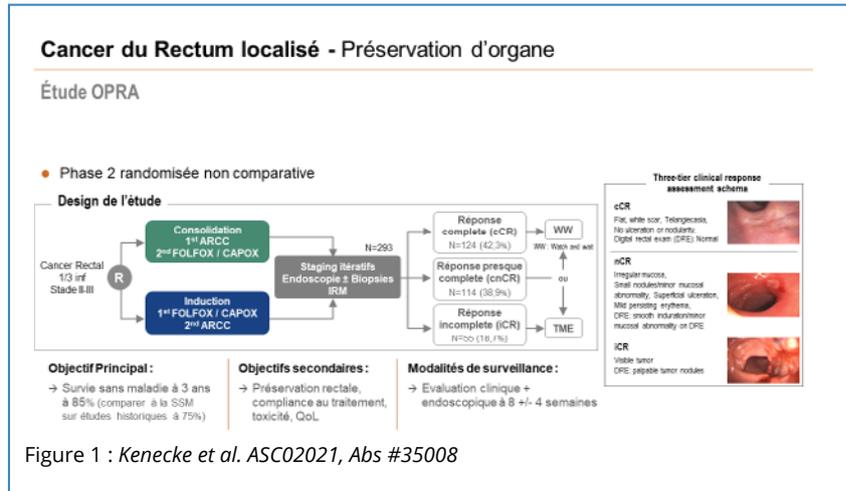
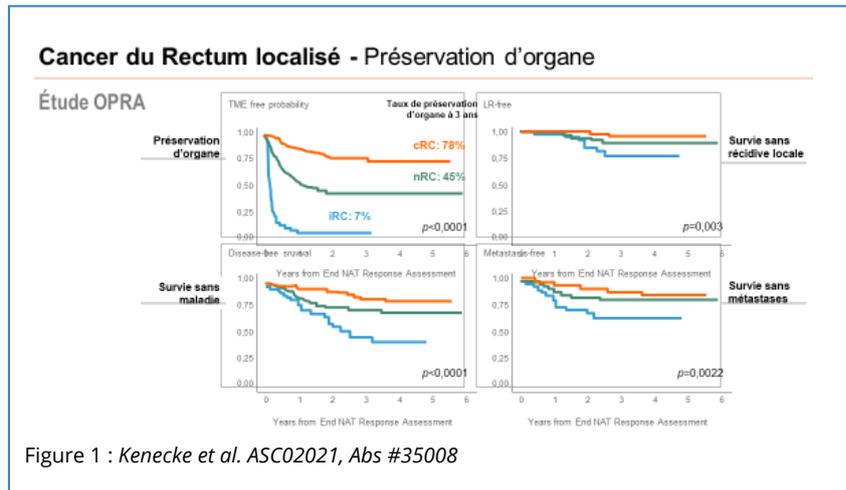


Figure 1 : Kenecke et al. ASCO2021, Abs #35008



- Place croissante de la CT néoadjuvante.
- Débats en cours sur l'intérêt de la RT en cas d'optimisation de la CT et de la chirurgie en cas de très bonne réponse aux traitements d'induction : affaires à suivre !!

Références :

(1) Conroy T et al. Lancet Oncol 2021 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6)

(2) Bahadoer RR et al. Lancet Oncol 2021 ; 22: 29-42

# Cancers colorectaux métastatiques

Deux thèmes principaux ont été abordés lors des congrès ASCO et ESMO 2021 concernant le cancer colorectal métasta-

tique (CCRm): les thérapeutiques basées sur la biologie moléculaire et les stratégies de désescalade après réponse

à la première ligne ou d'intensification après échec de celle-ci.

## Traitements personnalisés guidés par la biologie moléculaire

### Immunothérapie et MSI : Étude Keynote 177

(ASCO2021, Abs #3500)

Les cancers colo-rectaux (CCR) avec une instabilité des micro-satellites (MSI) sont de bons candidats à l'immunothérapie. En effet, le mécanisme moléculaire sous-jacent entraînant un défaut de réparation des mésappariements (dMMR) de l'ADN, des mutations s'accumulent et génèrent de nombreux néo-antigènes aboutissant à l'infiltration de ces tumeurs MSI par des cellules immunitaires nécessaires à l'efficacité des immunothérapies contemporaines (anti-PD(L)1 et CTLA-4).

Les premiers essais pilotes de traitement par immunothérapie de ces tumeurs, rapportés en 2015, étaient déjà très prometteurs et en 2020 l'étude KN 177 qui a permis pour la première fois d'obtenir un niveau de preuve élevé grâce à un essai randomisé de grande envergure et bien conduit, testait le pembrolizumab chez des patients atteints de CCRm MSI/dMMR.

Cet essai a randomisé 270 patients atteints de cancer colorectal métastatique MSI/dMMR pour recevoir du pembrolizumab 200 mg toutes les trois semaines ou une chimiothérapie standard par folfox ou folfiri avec anti-EFGFR ou anti-angiogénique. Les patients du

bras contrôle pouvaient recevoir le pembrolizumab en cross-over à progression.

Les patients étaient tous naïfs de tout traitement pour leur maladie métastatique, avaient un bon indice de performance (0-1), une maladie de stade IV et pas de métastases cérébrales.

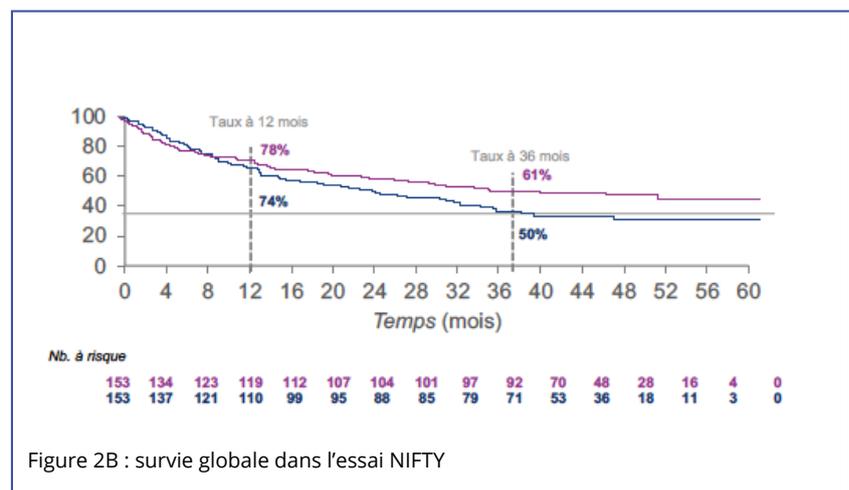
- Les résultats rapportés en 2020 sur l'objectif principal ont montré que celui-ci était atteint. En effet, la survie sans progression médiane passait de 8,2 à 16,5 mois sous pembrolizumab comparativement à la chimiothérapie standard.

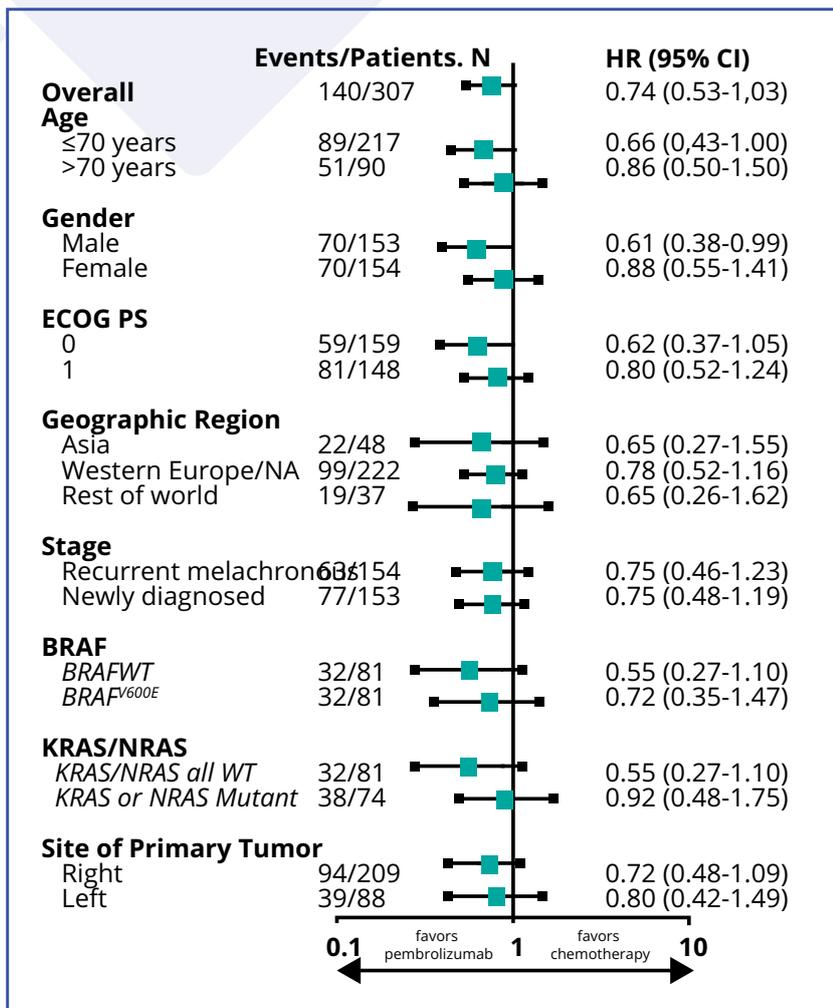
- D'autres résultats ont ensuite été rapportés, montrant les bonnes performances du pembrolizumab en terme de qualité

de vie et de temps jusqu'à dégradation de l'activité physique.

- Nous avons eu cette année au congrès de l'ASCO une présentation nous montrant la survie sans progression 2 (SSP2) c'est-à-dire le délai entre la randomisation et la progression sous 2<sup>ème</sup> ligne de traitement ou le décès. Cette SSP2 était aussi en faveur du pembrolizumab avec 54 versus 24,9 mois avec la chimiothérapie.

- Les résultats matures de survie globale ont aussi été présentés. A cet égard, il est à noter que 36 % des patients initialement traités par chimiothérapie avaient finalement reçus du pembrolizumab en 2<sup>ème</sup> ligne et que encore 13 % des patients avaient reçu un autre checkpoint inhibiteur





lors d'une ligne de traitement ultérieure, on arrive ainsi au total à 60 % de cross-over. Malgré cela la survie globale est numériquement aussi en faveur du pembrolizumab avec des taux à 36 mois de 50 versus 61 % et un Hazard Ratio à 0,74. Cependant la dif-

férence de survie globale avec un p à 0,0359 n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes selon les hypothèses prédéfinies nécessitant un petit peu à 0,0246 pour atteindre la significativité.

• L'analyse de sous-groupe (Forest plot) de la survie globale montrait que tous les sous-groupes semblaient plus ou moins bénéficier du pembrolizumab.

**En conclusion :**

- Le pembrolizumab augmente la survie sans progression, le taux et la durée de réponse comparativement la chimiothérapie en première ligne de traitement des CCRm MSI.
- Le profil de tolérance et le schéma d'administration sont aussi en faveur du pembrolizumab.
- La SSP2 et la survie globale sont en faveur de l'immunothérapie même si la significativité n'est pas atteinte avec 60 % de cross-over.

**Au total, ces données confirment le pembrolizumab comme le nouveau standard de traitement de première ligne pour les CCRm MSI.**

Cependant, des associations d'immunothérapie et de chimiothérapie dès la première ligne de traitement sont en cours, car malgré ces bons résultats 30 % des patients restent résistants d'emblée au pembrolizumab.



## Mutation de BRAF<sup>V600E</sup> : trichimiothérapie + beva ou antiEGFR ?

Étude FIRE4.5, ASCO2021, Abs #3502.

La prise en charge des cancers colo rectaux métastatiques (CCRm) avec mutation BRAF<sup>V600E</sup> a beaucoup évolué au cours des dernières années. Ces tumeurs, toujours non mutées pour RAS peuvent être traitées en première ligne par un anti-EGFR.

Cependant la protéine BRAF appartenant à la voie des MAP kinases, une résistance aux anti-EGFRs devrait logiquement exister car la mutation BRAF<sup>V600E</sup> est activatrice.

Les données cliniques sur le sujet étaient jusque là discordantes avec certaines publications mon-

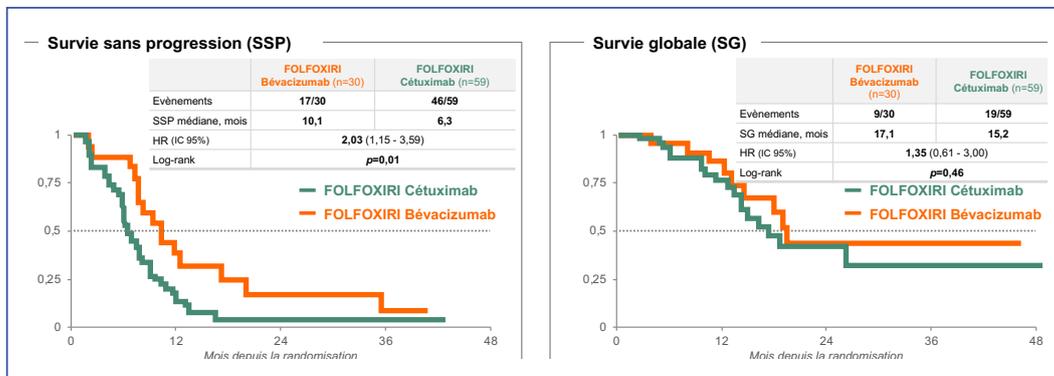
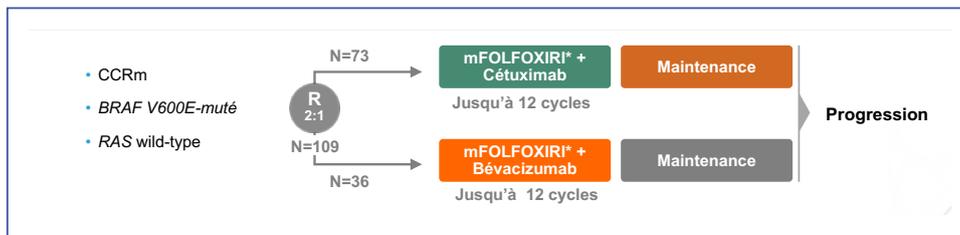
trant une inefficacité des anti-EGFRs chez les patients BRAF mutés et d'autres montrant plutôt des signaux d'efficacité.

L'étude Fire 4.5, menée par le groupe Allemand AIO en collaboration avec la FFCD, a comparé chez des patients porteur d'un CCRm BRAF<sup>V600E</sup> muté une triple chimiothérapie associée à du bévacizumab ou à du cetuximab en première ligne de traitement.

Une centaine de malades a été randomisée 2/1 entre ces deux

protocoles. L'objectif principal était le taux de réponse selon RECIST, les objectifs secondaires la survie sans progression et la survie globale.

• **Les résultats ont montré l'absence de supériorité du cetuximab sur le bevacizumab lorsqu'ils étaient associés à une triple chimiothérapie**, avec des taux de réponse statistiquement équivalents et numériquement plus faibles dans le bras cetuximab, une survie sans progression en faveur du bévacizumab et une survie globale identique dans les deux bras.



| RECIST, % (n)                          | FOLFOXIRI Cétuximab (n=59)              | FOLFOXIRI Bévacizumab (n=30) |
|--|---|------------------------------|
| Taux de réponse objective <sup>#</sup> | 49,2% (29)                              | 60,0% (18)                   |
|  | p= 0,33 OR = 1,55 (IC 80% : 0,87-2,78)  |                              |
| Taux de contrôle de la maladie         | 81,4% (48)                              | 90,0% (27)                   |
|  | p=0,29 OR = 2,06 (IC 95% : 0,53 – 8,04) |                              |

En conclusion cette étude ne montre aucune supériorité des anti-EGFR et règle une question en suspens depuis de nombreuses années sur le choix de la thérapie ciblée de première ligne à mettre en œuvre chez ces patients atteints d'un CCRm

BRAF<sup>V600E</sup> dont le pronostic est particulièrement mauvais.

**La combinaison encorafénib et cetuximab étant maintenant le standard de deuxième ligne chez ces patients (Étude BEACON, NEJM 2020) il semble**

**donc logique de commencer par une double ou une triple chimiothérapie associée à du bévacizumab en première ligne et de réserver le cetuximab pour la deuxième ligne de traitement en combinaison avec l'encorafénib.**

## Mutation KRAS<sup>G12</sup>, une inhibition spécifique

Étude KRYSTAL-1 (ESMO2021, LBA6)

Les gènes *RAS* codent une protéine de type GTPase impliquée dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et la survie cellulaire par la voie des MAPKinasés. Leurs mutations sont retrouvées dans environ 50 % des cas de cancers colorectaux et sont prédictives d'une résistance aux anti-EGFR au stade métastatique sans inhibiteur spécifique disponible.

Environ 33 % des mutations sont situées sur le codon 12 du gène *KRAS* avec 3-4 % de mutation *KRAS*<sup>G12C</sup> (glycine 12 vers cystéine). A l'échelle cellulaire, ces mutations induisent une activité oncogénique entraînant le blocage de la protéine en mode « ON » sous sa forme active GTP, et entraînant ainsi la prolifération cellulaire de façon indépendante des voies de régulation.

Depuis quelques années, une nouvelle stratégie visant les tumeurs *KRAS*<sup>G12C</sup> est intensivement développée. Cette approche repose sur l'utilisation de molécules inhibitrices qui lient de manière covalente et irréversible la protéine *KRAS*<sup>G12C</sup>

la bloquant dans sa forme inactive GDP. Cette voie thérapeutique est actuellement en plein essor comme en témoignent les données de phase 1 obtenues avec le sotorasib (AMG510) dans le cancer du poumon et le CCRm *KRAS*<sup>G12C</sup> avec un taux de réponse de 7.1 % et un taux de contrôle dans 73.8 % (NEJM 2020). Enfin, de récents travaux ont également mis en exergue l'apparition de mécanismes de résistances secondaires impliquant l'activation de nombreuses voies alternes avec notamment la voie EGFR (NEJM 2021, Cancer Discov 2020).

Dans ce contexte, la phase basket 1/2 KRYSTAL-1 visait notamment à évaluer l'adagrasib (MRTX849), autre molécule inhibitrice de *KRAS*<sup>G12C</sup>, seule ou en association avec le cetuximab (CTX) chez des patients prétraités pour un CCRm *KRAS*<sup>G12C</sup>. La dose d'adagrasib était 600 mg x 2/jour et le CTX administré selon un schéma hebdomadaire ou bi-mensuel.

Au total, 46 patients ont été inclus dans le bras adagrasib monothé-

rapie et 32 dans le bras combiné adagrasib + CTX. Les patients avaient reçu une médiane de 3 lignes antérieures et les résultats ont montré :

### - Pour le bras Adagrasib monothérapie :

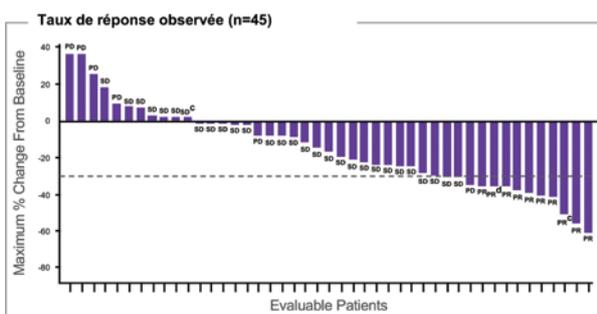
- Une réponse objective chez 10/45 (22 %) des patients évaluable et un contrôle de la maladie chez 39 patients sur 45 (87 %)
- Une durée médiane de réponse de 4.2 mois avec une médiane de SSP de 5.6 mois
- La survenue d'effets secondaires de tout grade dans 91 % des cas et de grade  $\geq 3$  chez 30 % des patients sans arrêt de traitement ni décès toxique.

### - Pour le bras Adagrasib + CTX :

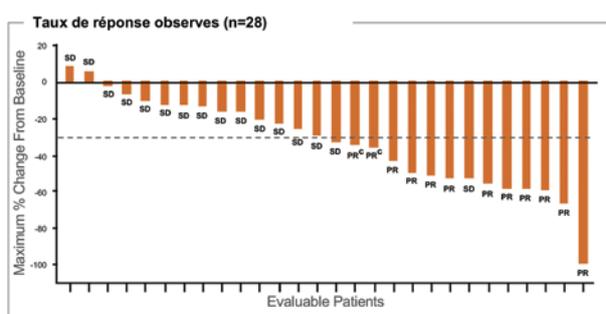
- Une réponse objective chez 12/28 (43 %) des patients évaluable et un contrôle de la maladie chez tous les patients (28/28, 100 %).
- La survenue d'effets secondaires de tout grade dans 100 % des cas et de grade  $\geq 3$  dans 16 % sans décès toxique.

#### • Taux de réponse et SSP :

→ Adagrasib monothérapie (n=46) et Adagrasib +CTX (n=32)



- ▶ RO : 10/45 (22%) et taux de contrôle : 39/45 (87%)
- ▶ Durée médiane de réponse : 4,2 mois, SSP 5,6 mois
- ▶ Tox. : 91% tous grade et 30% grade  $\geq 3$ .
- ▶ Pas d'arrêt de TT ni décès toxique en lien avec le TT



- ▶ RO chez 12/28 (43%) et taux de contrôle : 28/28 (100%)
- ▶ Tox. : 100% de tous grade et 16% de grade  $\geq 3$
- ▶ Pas de décès toxique.

Ces données très encourageantes montrent que cette approche innovante reposant sur l'inhibition spécifique des muta-

tions KRAS<sup>G12C</sup> semble pertinente chez les patients prétraités pour un CCRm et en particulier en association avec le cetuximab. A ce

stade, des études de confirmation sont bien entendu nécessaires (phase III KRYSTAL-10 en cours).

## Surexpression de HER 2, une inhibition spécifique

*Étude DESTINY-CRC01, ASCO2021, Abs #3505.*

Les amplifications du gène *HER2* sont détectées dans environ 2% des CCR non sélectionnés et 5% des tumeurs RAS/RAF WT conférant notamment une possible résistance aux anti-EGFR (J Pathol 2016, JCO PO 2019). Le blocage anti-HER2 dans le CCRm RAS WT lourdement prétraités et surexprimant HER 2 a montré des résultats très prometteurs à travers de nombreuses études de phases II (Lancet Oncol 2018; Lancet Oncol 2019).

Dans ce contexte, l'étude DESTINY-CRC01 avait comme objectif d'évaluer le trastuzumab-derux-tecan (T-DXd) cytotoxique inhibiteur de topo-isomérase I (l'exatecan) conjugué à un anticorps monoclonal de type IgG1 anti-HER2 humanisé ayant la même séquence d'acides aminés que le

trastuzumab chez des patients lourdement prétraités (dont 30% par antiHER2) et avec une tumeur, surexprimant HER2.

Il s'agissait d'une étude de phase II avec 3 cohortes selon l'évaluation de l'amplification d'HER2 en IHC et FISH : **HER2 IHC3+ ou 2+/FISH+ (cohorte A, n=53)** ; **HER2 IHC2+/FISH- (cohorte B, n=15)** et **HER2 IHC1+ (cohorte C, n=18)**. Le critère principal était le taux de réponse sur la cohorte A.

En relecture centralisée, le taux de réponse observé était de 45,3% dans la cohorte A contre 0% dans les cohortes B et C. A noter que le taux de réponse dans le bras A était notamment observé pour les tumeurs HER2 IHC3+ et sans différence en cas de prétraitement ou non par antiHER2.

Concernant les données de survie,

- la médiane de SSP était respectivement de 6.9 mois, 2.1 mois et 1.4 mois,
- et la survie globale de 15.5 mois, 7.3 mois et 7.7 mois.

Pour ce qui est de la toxicité spécifique du T-DXd, 8 cas de pneumopathie interstitielle dont 3 décès toxiques ont été observés.

Ces données confirment l'activité anti-tumorale du T-DXd pour les patients prétraités pour CCRm HER2+. A ce stade, des études complémentaires sont nécessaires avec notamment la phase IIR DESTINY-CRC02 (NCT04744831) incluant les patients prétraités avec un CCRm HER2+ (HER-2 3+ ou 2+/HIS+, RASWT ou Mut et BRAFWT).

| Relecture centralisée           | Cohorte A                | Cohorte B             | Cohorte C             |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Taux de réponse [IC95]          | <b>45,3% [31,6-59,6]</b> | <b>0% [31,6-59,6]</b> | <b>0% [31,6-59,6]</b> |
| Taux de contrôle [IC95]         | 83% [70,2-91,9]          | 60% [32,3-83,7]       | 22,2% [6,4-47,6]      |
| Durée de réponse médiane [IC95] | 5,1 mois [3,9-7,6]       | 2,1 mois [1,4-2,6]    | 1,4 mois [1,3-1,5]    |

Survie globale dans l'essai NIFTY

# Entretien et pause dans le CCRm

Étude PANAMA : entretien par antiEGFR (ASCO2021, Abs #3503)

Si la stratégie de désescalade avec une chimiothérapie (CT) de maintenance par 5 fluorouracil (5FU) ou capecitabine +/- bevacizumab (BV) est une option en cas de non progression après 4-6 mois d'induction par CT + BV, la stratégie d'entretien après CT + antiEGFR est moins codifiée.

Dans ce contexte, l'objectif de la phase IIR PANAMA était d'éva-

luer un schéma d'entretien par **LV5FU-panitimumab (Pmab) vs LV5FU** chez les patients contrôlés après 6 cycles de FOLFOX-Pmab, la réintroduction du schéma initial FOLFOX-Pmab étant planifiée à la progression sous traitement d'entretien.

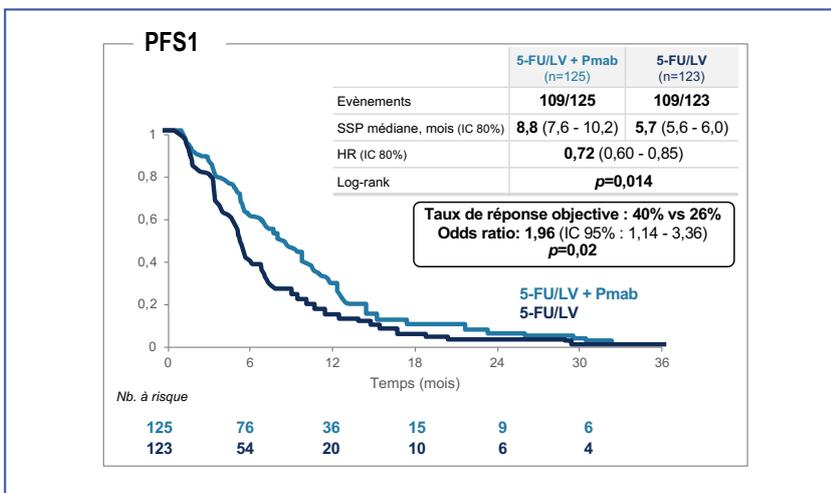
Le critère principal était la survie sans progression (SSP) avec un total de 377 patients inclus et

265 randomisés entre les 2 schémas d'entretien.

- L'étude est positive sur son critère principal avec une médiane de SSP de 8.8 mois dans le bras LV5FU-Pmab vs 5.7 mois dans le bras LV5FU (HR 0.72, IC95 : 0,60 - 0,85) et avec également un taux de réponse objective augmenté de 40 vs 26 % ( $p=0.02$ ).

- En revanche, la survie sans progression après la réintroduction du schéma initial, réalisée *in fine* pour 36 % des patients, était plus faible dans le bras LV-5FU-Pmab (3.3 vs 5.8 mois, HR 2,62, IC95 : 1,71-4,02) mais sans différence pour la SG (28.7 vs 25.7 mois).

**Compte tenu de la toxicité, du coût du Pmab, et de son intérêt oncologique limité dans cette situation, sa poursuite en phase d'entretien ne s'impose pas.**



## Pause thérapeutique

Étude FOCUS4 (ASCO2021, Abs #3504)

Concernant l'intérêt de la pause thérapeutique en cas de maladie contrôlée, l'objectif de la phase IIR FOCUS4 était d'évaluer l'intérêt d'une pause *versus* entretien par capecitabine après 4 mois de CT de première ligne.

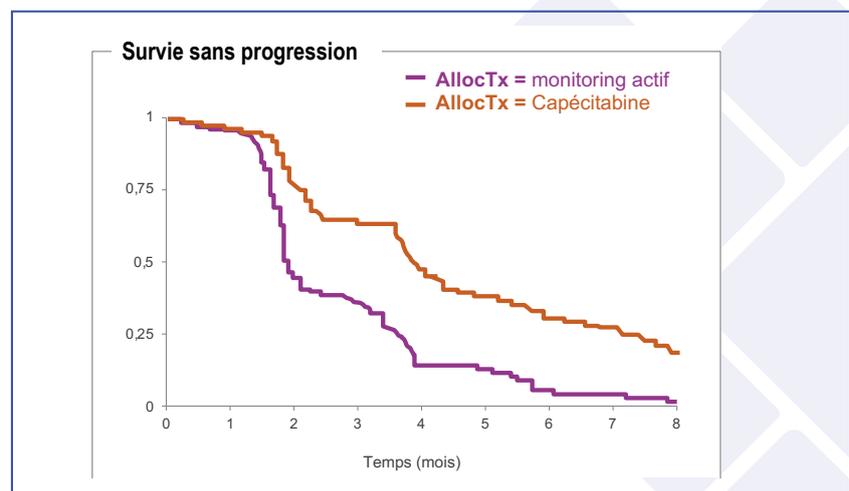
Le critère principal était la survie sans progression avec un total de 254 patients inclus et randomisés, le traitement d'induction reposant sur 5FU-Oxaliplatine (30 %), FOLFIRI (40 %), FOLFIRI-anti-EGFR (12 %), et autres protocoles (18 %) (mais pas de bevacizumab).

L'étude est négative avec une médiane de SSP significativement plus faible dans le bras pause (HR ajusté =0,38 [0,28-0,51];  $p<0,001$ ) mais en revanche sans différence en terme de

survie globale (HR ajusté =0,93 [0,69-1,27];  $p=0,66$ ).

En résumé, et comme cela a été discuté lors des présentations, les études PANAMA et FOCUS4 montrent que les stratégies de

désescalades thérapeutiques restent pertinentes dans la prise en charge des patients traités pour un CCRm non résécable et que des études sont nécessaires afin de mieux les sélectionner.



# Intensification en deuxième ligne par radioembolisation

Étude EPOCH, ESMO, LBA 21.

Schématiquement, la radioembolisation, ou « radiothérapie interne sélective » pour SIRT (*Selective Internal Radiation Therapy*) à l'Yttrium-90, est un traitement par voie intra-artérielle hépatique des tumeurs primitives et secondaires du foie.

L'intérêt de la SIRT a été testé en phases III en L1 du CCRm avec des études négatives. En effet, l'analyse poolée des études FOX-FIRE/FOXFIRE-global/SIRFLOX a montré l'absence de supériorité en SSP et SG, un temps de récurrence extra-hépatique plus faible avec la SIRT avec cependant une augmentation du temps sans récurrence hépatique (Lancet Oncol 2017). A ce jour, la SIRT est une alternative possible pour les patients chimioréfractaires/intolérants aux traitements standards et après validation en RCP spécialisée.

Dans ce contexte, la phase III internationale EPOCH (US, Europe et Asie) avait comme objectif d'évaluer l'association SIRT + CT vs CT seule en L2 du CCRm. L'étude était basée sur un co-critère principal de jugement avec SSP et la SSP hépatique selon une relecture centralisée (one-side  $p=0.00248$  pour chaque objectif). La SIRT reposait sur une

procédure réalisée à la seconde cure de chimiothérapie. L'utilisation d'une thérapie ciblée n'était pas codifiée et les facteurs de stratification reposaient sur le caractère unilobaire ou non des métastases hépatique (MH), la CT initiale par oxaliplatine ou irinotecan et le statut RAS. La présence d'une maladie limitée extra-hépatique était autorisée (moins de 5 métastases pulmonaires et métastases ganglionnaires  $\leq$  à 1.5 cm).

Un total de 428 patients a été inclus, soit 215 dans le bras SIRT + CT et 213 dans le bras CT. Les caractéristiques étaient équilibrées avec notamment une atteinte bilobaire dans 81.9 et 81.2 %, une atteinte de moins de 10 % du parenchyme dans 57.7 et 56.8 % et des lésions extra-hépatiques dans 52.6 et 44.6 % des cas. L'utilisation d'une thérapie ciblée était réalisée chez 40.9 et 43.7 des patients.

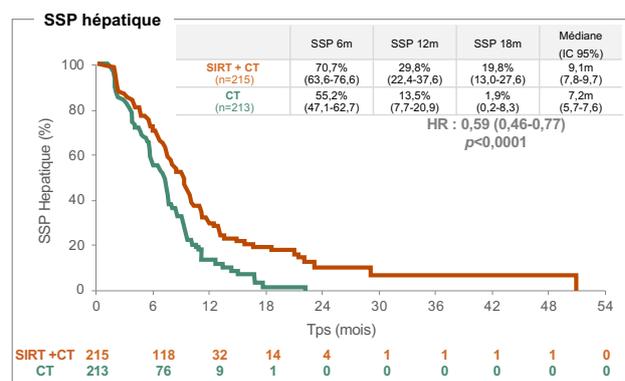
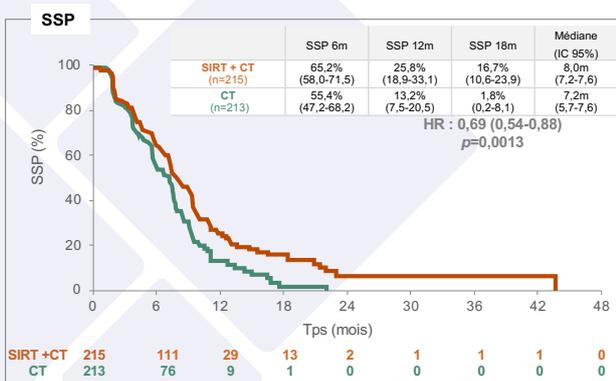
Les résultats ont montré pour le bras SIRT + CT vs CT :

- Une médiane de SSP de 8 vs 7.2 mois (HR 0.69, IC95 :0.54-0.88),  $p = 0.0013$
- Une médiane de SSP hépatique de 9.1 vs 7.2 mois (HR 0.59, IC95 0.46-0.71,  $p < 0.0001$ )

- En analyse de sous-groupe, le bénéfice en SSP était surtout observé en cas : de mutation KRAS (HR 0.57), de tumeur colique gauche RAS (HR 0.65), de la chirurgie du primitif (HR 0.63), d'envahissement hépatique de 10-25 % (HR 0.43), du nombre de MH inférieur ou égal à 3 (HR 0.33) et de l'utilisation d'une thérapie ciblée associée à la CT (HR 0.58)
- Un taux de réponse objective de 34 % vs 21.1 % ( $p=0.0019$ )
- Une survie globale médiane similaire de 14 vs 14.4 mois (HR 1.07,  $p=0.72$ )
- Des toxicités de tous grades similaires (96.8 et 93.7 %) avec 55.1 % liées à la procédure dans le groupe SIRT et 29.4 % liés à l'angiographie.
- A noter, 4.3 % de décès toxiques dans le groupe SIRT vs 1.9 % dans le groupe CT.

Si l'étude est positive sur le co-critère SSP et de SSP hépatique, la différence n'est sans doute pas suffisante pour valider la SIRT dans cette situation avec par ailleurs aucune différence en SG. A ce stade, des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux préciser la place de la SIRT dans les premières lignes CCRm et notamment eu regard aux actuelles intensifications thérapeutiques dès la première ligne.

## Résultats SSP et SSP hépatique, taux de réponse



• RO de 34% vs 21,1% ( $p=0,0019$ ), pas de différence en SG (14 vs 14,4 mois )

# Tumeurs stromales digestives

## Le pimitespib (TAS-116) en quatrième ligne, Étude de phase III CHAPTER-GIST-301

Honma Y et al., ASCO2021, Abs #11524

Imatinib, sunitinib et regorafenib sont les classiques 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes de traitement des GIST avancées.

En 4<sup>ème</sup> ligne : le riprétinib, TKI inhibant fortement KIT et PDGFRA, a récemment démontré une efficacité en termes de SSP et SG par rapport au placebo (JY Blay et al, Lancet Oncol 2020), l'avapritinib est indiqué en cas de mutation PDGFRA exon18 de type D842V et enfin, dans les rares cas de GIST avec fusion NTRK le larotrectinib est indiqué.

L'étude CHAPTER-GIST-301 est une étude de phase III versus placebo ayant évalué en

4<sup>ème</sup> ligne le pimitespib (TAS-116), un inhibiteur oral de heat shock protein 90 (HSP90), déjà testé avec efficacité en phase II monobras (Doi T et al, EJC 2019).

Un total de 86 patients a été inclus (2 :1) avec un cross-over possible à progression pour le groupe placebo. Tous étaient en 4<sup>ème</sup> ligne ou plus (un tiers au-delà de 4<sup>ème</sup> ligne). L'objectif principal était la SSP.

- L'étude est positive avec un bénéfice en SSP (2,8 vs 1,4 mois, HR 0,51 [0,30-0,87], p 0 = 006).
- On notait également un bénéfice en termes de SG, de-

venant significatif après ajustement selon le modèle RPSFT du fait du cross-over.

- Le profil de tolérance était marqué par 15 % de diarrhée de grade  $\geq 3$  et des toxicités de bas grade à type de nausées, anorexie, malaises, élévation de la créatininémie...

On assiste donc à l'émergence d'un nouveau candidat potentiel en « dernière » ligne des GIST avancées... de mécanisme d'action original puisqu'il ne s'agit plus d'une TKI.

## Regorafenib en première ligne des GIST non mutées KIT/PDGFRA, étude de phase II REGISTRI

J.M. Broto et al.- ESMO®2021 – Abs.#15200

Environ 15 % des GIST chez le sujet adulte n'ont pas de mutation des gènes *KIT/PDGFRA* mais souvent une déficience SDH et sont résistantes à l'imatinib. Les mécanismes sous-jacents de résistance comprennent la surexpression de HIF1a dans les GIST déficientes en SDH, une activation de l'IGFR via MAPK, une activation de BRAF par mutation ou une activation de STAT3... autant de voies ciblées par le regorafenib.

L'intérêt du regorafenib dès la 1<sup>ère</sup> ligne des GIST avancées sans mutation *KIT/PDGFRA* a donc été évalué dans une étude phase II européenne (Italie, France et Espagne).

Ainsi, 30 patients, avec GIST sans mutation *KIT/PDGFRA* en analyse en Sanger ont été inclus. L'analyse NGS réalisée en a exclu 15 chez qui une mutation a finalement été identifiée [*KIT* exon 11 (n=8), exon 9 (n=3) ; *PDGFRA* exon 18 (n=3)]

Ainsi seulement 15 patients (53,3 %) éligibles sur le plan moléculaire, ont débuté le regorafenib (160 mg/j ; 21j/28) puis l'essai a été prématurément fermé en raison du faible recrutement (l'échantillon visé était de 20 patients).

- L'objectif principal était le taux de contrôle de la maladie à 12 semaines en relecture centra-

lisée ; il était de 87 %, proche de l'objectif défini.

- Après un suivi médian de 26 mois la SSP était de 10,8 mois avec des taux à 6, 9 et 12 mois de respectivement 65 %, 48 % et 29 %.

Compte tenu de l'effectif très restreint, il est impossible de conclure sur l'intérêt thérapeutique du regorafenib en première dans cette population très particulière. En revanche, cette étude met en avant la problématique de la fiabilité d'une recherche de mutations par Sanger et soulève la question d'une analyse NGS systématique des GIST.

# Tumeurs neuroendocrines digestives

## Immunothérapie seule en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne des CNE, Étude de phase II GCO-001 NIPINEC

Walter T. et al. - ESMO®2021 - Abs.#LBA41

Les carcinomes neuroendocriniens (CNE), ou néoplasies neuro-endocrines peu différenciées de grade 3, sont caractérisés par une grande agressivité. Le traitement des formes avancées (majoritaires) repose sur une chimiothérapie à base de sels de platine à débiter en urgence ; mais malgré un taux de réponse élevé, la survie globale médiane est mauvaise, de l'ordre de 10 mois. Après échec de la première ligne il n'existe aucun traitement standard validé.

Dans ce contexte, et compte tenu de l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) dans certaines tumeurs solides métastatiques, l'étude française intergroupe (IFCT-FFCD-Gercor) de phase 2 GCO-001 NIPINEC a évalué l'intérêt du NIVO en monothérapie ou d'une bithérapie par NIVO + IPI selon un schéma randomisé (1:1) non comparatif.

Les patients inclus présentaient un CNE prouvé histologiquement (à grandes et petites cellules pour les CNE gastro-entéro-pancréatiques [GEP] et à grandes cellules pour les CNE pulmonaires), en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne, et après échec d'un traitement à base de sels de platine.

L'objectif principal était l'obtention d'un taux de réponse objective (TRO) à 8 semaines supérieur à 10 %.

Au total, 185 patients (93 CNE digestives et 92 pulmonaires) ont été inclus et 170 patients (92 %) étaient évaluable pour le critère d'évaluation principal au moment de l'analyse.

Le TRO à 8 semaines était de 7,2 % dans le groupe NIVO (objectif non atteint) et de 14,9 % dans le groupe NIVO + IPI. Selon la localisation ce taux était respectivement de 7,3 % et 18,2 % pour les CNE pulmonaires et de 7,1 et 11,6 % pour les CNE GEP.

La SSP médiane était de 1,8 mois avec le NIVO et de 1,9 mois avec NIVO + IPI. La SG médiane était de 7,2 mois avec NIVO et de 5,8 mois avec le NIVO + IPI.

En termes de tolérance, deux décès liés au traitement ont été observés avec le NIVO (ménin-go-encéphalite et pneumonie). Les toxicités de grade 3 les plus fréquentes étaient l'asthénie (7,3 %), l'anémie (6,3 %) et l'augmentation des phosphatases alcalines (5,8 %).

*Au total seule l'association NIVO + IPI permet d'atteindre l'objectif fixé... le signal donné est intéressant (notamment pour les CNE d'origine pulmonaire) mais insuffisant pour en rester là. Les critères prédictifs de réponse doivent être recherchés et la poursuite de l'évaluation de l'immunothérapie dans cette pathologie devra peut-être se faire en association avec la chimiothérapie.*

## Immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne des NEN grade 3, étude de phase II NICE-NEC

Riesco-Martinez MC. et al. - ESMO®2021 - Abs.#2654

Compte-tenu de l'agressivité des NEN (néoplasies neuro-endocrines : TNE bien différenciés et carcinomes neuro-endocrines peu différenciés : CNE) de grade 3 et de l'efficacité trop limitée de la chimiothérapie, une combinaison chimio-immunothérapie reste une approche à évaluer.

Dans cette étude espagnole de phase II monobras, l'association Nivolumab (360 mg) + Carbo-Eto-

poside toutes les 3 semaines pendant 6 cycles suivie de Nivo en entretien (480 mg/4 semaines) pendant 24 mois maximum a été évaluée en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez des patients porteurs d'une NEN gastro-entéro-pancréatique ou de primitif inconnu de grade 3 (Ki67  $\geq$  20 %).

Parmi les 38 patients inclus, 26 (68,4 %) avaient un CNE, 11 (29 %) une TNE de grade 3 (1 non précisé). Un tiers avaient

un Ki67 > 55 % et plus d'un tiers avaient un primitif pancréatique.

L'objectif principal était le taux de survie globale à 12 mois, mais ce sont les résultats préliminaires après un suivi médian de 8,2 mois qui ont été présentés. Le taux de réponse objective était de 53 % (taux de contrôle de la maladie : de 84 %) et la survie sans progression était à 5,7 mois.

Le profil de toxicité était lié à la chimiothérapie et ne semblait pas majoré par l'association à l'immunothérapie.

Il s'agit bien sûr de résultats encourageants mais partiels et très préliminaires... qui justifieraient un effectif et un recul plus impor-

tants... et des analyses détaillées en fonction du type de tumeur (CNE ou TNE G3).

## Place des anti-angiogénique dans le traitement des TNE

Étude AXINET, Garcia-Carbonero R, et al. Abstract #10970. ESMO 2021

Compte tenu du caractère classiquement hypervasculaire des TNE et du rôle de l'angiogenèse et de la voie VEGF dans leur développement, l'axitinib (TKI inhibitrice de VEGFR-1,-2,-3) apparaît comme un candidat dans le traitement des TNE.

L'étude espagnole de phase II/III AXINET a évalué son efficacité, versus placebo, en traitement des TNE non pancréatiques de grades 1 et 2.

Au total, 256 patients ayant reçu au maximum 2 lignes de traitement systémique antérieur mais naïfs d'anti-angiogènes, en progression clinique ou radiologique dans l'année précédente, ont été randomisés entre axitinib (5 mg x 2/) + octreotide

(30 mg/4 semaines) versus placebo + octreotide.

Un peu moins de la moitié des patients n'avait reçu aucun traitement systémique antérieur et près de 60 % présentaient une TNE d'origine intestinale et moins de 20 % d'origine bronchique.

L'objectif principal était la SSP (évaluée par les investigateurs) et les résultats avaient été communiqués à l'ASCO GI 2021 : l'amélioration de la SSP par l'axitinib n'atteignait pas le seuil de significativité (17,2 vs 12,3 mois, HR : 0,81 [0,61-1,09]).

**Les résultats de la SSP évaluée de façon centralisée (objectif secondaire) ont été présentés à l'ESMO : ils démontrent une amélioration en faveur de**

**l'axitinib** : 16,6 vs 9,9 mois (HR : 0,71 [0,54-0,94], p = 0,017).

**On note également une amélioration du taux de réponse tumorale en lecture centralisée : 13,2 vs 3,2 %.**

Ces résultats, certes d'objectifs secondaires, sont en faveur de l'efficacité de ce ciblage thérapeutique... et laissent ouverte la question du meilleur critère d'évaluation d'efficacité thérapeutique des TNE G1-2 entre lecture selon les investigateurs et lecture centralisée (débat déjà ouvert à l'époque des études RADIANT évaluant l'everolimus).

## Biomarqueurs des cancers digestifs

Les éditions de l'ASCO et de l'ESMO 2021 ont apporté des résultats concrets en termes de bio-

marqueurs, directement ou très bientôt applicables à la pratique clinique, qu'ils soient morpholo-

giques, immunohistochimiques et /ou moléculaires.

### Bourgeoisement tumoral (tumor budding)

#### impact majeur dans les cancers colorectaux de stade III

Basile et al. ESMO® 2021, Abs #388MO.

Le bourgeoisement tumoral ou tumor budding (TB), correspond à la présence de cellules tumorales isolées ou d'amas tumoraux ne dépassant pas 5 cellules, au front d'invasion tumoral. De nombreux travaux ont montré l'impact péjoratif du TB dans les cancers colorectaux (CCR)

non métastatiques, notamment dans les CCR de stade II. Une réunion internationale a permis d'émettre des recommandations pour évaluer le TB de façon homogène (1).

S'il figure comme paramètre qualifié d'additionnel dans la dernière classification TNM,

son utilisation comme facteur décisionnel de chimiothérapie adjuvante n'est pas validée. **En revanche il est intégré aux facteurs décisionnels de chirurgie complémentaires des CCR pT1 développés sur polype et réséqués par endoscopie.** Très récemment, lors du congrès de

l'ESMO® 2021, son rôle dans les CCR de stade III a été plus lisiblement mis en évidence (2).

Ainsi les lames histologiques issues de 1048 patients de la cohorte IDEA France ont été analysées. Les catégories de bourgeonnement tumoral Bd1, Bd2 et Bd3 ont été respectivement observées chez 39 %, 28 % et 33 % des patients.

Les catégories de bourgeonnement tumoral élevé (Bd2 et Bd3) étaient significativement associées à la présence d'embolies vasculaires ( $p=0,0005$ ) et d'engainements périnerveux ( $p=0,0009$ ).

- Le pronostic des patients avec bourgeonnement tumoral bas (Bd1) *versus* les populations poolées de Bd2 et Bd3 était significativement différent en termes de survie sans récurrence ( $p=0,0008$ ) et de survie globale ( $p=0,0015$ ), avec des taux de survie sans récurrence à 3 ans de 79,5 % dans le groupe Bd1 (*versus* 67,2 % dans le groupe Bd2-3) et des taux de survie globale à 5 ans de 89,2 % pour les Bd1 (*versus* 80,8 % pour les Bd2-3).

- La valeur pronostique du bourgeonnement tumoral était

confirmé en analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe, le groupe de risque (faible risque : T1-3/N1, élevé : T4 et/ou N2), le grade de la tumeur, l'obstruction/perforation, la durée du traitement (3 versus 6 mois) pour la survie sans récurrence (HR = 1,421;  $p=0,0029$ ) et la survie globale (HR = 1,627 ;  $p=0,0016$ ).

- Combinée avec la classification pTN, la catégorie Bd améliorerait significativement la manière de déterminer le pronostic de la maladie.

- Une tendance à la limite de la significativité en faveur d'une meilleure survie sans récurrence chez les patients du groupe Bd2-3 ayant reçu 6 mois de chimiothérapie versus 3 mois ( $p=0,0729$ ) a été aussi observée.

Ces données suggèrent pour la première fois, dans une grande série de patients issus d'un essai randomisé de phase 3, que le bourgeonnement tumoral, déjà exploré dans les CCR de stade II, est un facteur pronostique indépendant dans les CCR de stade III en termes de survie sans récurrence et de survie glo-

**bale. Compte tenu de ces éléments les auteurs de ce travail suggèrent que le bourgeonnement tumoral soit analysé de façon systématique selon les critères ITBCC2016 chez tous les patients atteints de cancer colorectal invasif.**

L'ensemble de ces nouvelles données renforce la nécessité d'objectiver de façon fiable et rapide le bourgeonnement tumoral en pratique quotidienne. Il reste cependant à confirmer la reproductibilité de ce critère histologique et la place de la technologie numérique pour solidifier son analyse.

Références :

(1) Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, et al. *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016*. Mod Pathol 2017; 30:1299-1311.

(2) Basile D et al. *Tumor budding, an important prognostic factor in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy*. ESMO® 2021, Abs #.

## Instabilité microsatellitaire : un marqueur incontournable à l'heure des essais néoadjuvants

L'instabilité microsatellitaire (MSI) présente :

- Une valeur diagnostique pour dépister et établir le diagnostic des syndromes de Lynch.

- Un impact pronostique, dans le cadre des décisions thérapeutiques pour les CCR de stade.

- Et un rôle prédictif, dans le cadre de la réponse à l'immunothérapie. Cette dernière a été validée dans le CCR métastatique (CCRm) MSI en première ligne (1) et en deuxième ligne (2).

L'intérêt de l'immunothérapie dans le CCR MSI localisé a été récemment souligné avec l'étude NICHE, associant Nivolumab +

ipilimumab (3) et s'accompagnant d'un taux de réponse histologique de 100 %, dont 60 % de réponse complète.

Des résultats très prometteurs viennent d'être obtenus dans un étude de phase II, présentée à l'ESMO® 2021, avec le pembrolizumab en situation néoadjuvante ou des cancers localement avancés (3), avec des taux de réponse complète atteignant 69 %, confirmant ainsi les données de l'étude NICHE (Ludford K et al. ESMO® 2021, Abs #17580).

Ces éléments soulignent ainsi l'intérêt de la stratégie néo-adjuvante dans les cancers MSI et de

la potentielle préservation d'organe. Cependant Il faut souligner que le statut doit être déterminé de façon très rigoureuse, par immunohistochimie et/ou biologie moléculaire. Certaines études ont en effet souligné l'existence d'un taux non négligeable de faux-positifs ( $\approx 10\%$ ), conduisant à instaurer une immunothérapie sans bénéfice. Cette constatation souligne l'importance d'un contrôle qualité, et la formation des pathologistes et des biologistes dans l'utilisation de ce biomarqueur.

Il faut préciser que des recommandations vont très bientôt être émises par l'INCa concernant le statut MMR tumoral, indi-

quant notamment la réalisation de ce test devant tout CCR invasifs, compte tenu de ses impacts cliniques.

Références :

(1) André T *et al.* *Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer.* N Engl J Med 2020; 383:2207-2218

Overman MJ *et al.* *Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer.* J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901.

(2) Chalabi, M *et al.* , Fanchi, L.F., Dijkstra, K.K. *et al.* *Neoadjuvant immunotherapy leads to patholo-*

*gical responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers.* Nat Med 26, 566-576 (2020).

(3) Ludford K *et al.* *Neoadjuvant pembrolizumab in localized/locally advanced solid tumors with mismatch repair deficiency.* ESMO® 2021, Abs #17580.

## Immunohistochimie PD-L1 et score CPS :

### un test à absolument maîtriser dans les cancers œsogastriques

L'immunothérapie ciblant l'axe PD-1-PD-L1 a fait une entrée marquante dans les cancers œso-gastriques depuis l'ESMO 2020, confirmée par les résultats des essais lors des congrès ASCO 2021 et ESMO 2021, aboutissant à de nouveaux standards thérapeutiques. Dans ce cadre certains scores immunohistochimiques PD-L1 ont été utilisés dès l'inclusion ou de façon rétrospective.

Ces scores reposent principalement sur le Combined Positive Score (CPS). Que peut-on retenir actuellement pour la pratique clinique ? Parmi les essais qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché certains requièrent en effet un test compagnon.

• C'est le cas du pembrolizumab associé à la chimiothérapie

(5FU/Cisplatine) en première ligne métastatique des carcinomes de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique dans le cadre de l'essai KEYNOTE 590, où un score CPS > 10 est requis pour la prescription.

• C'est aussi le cas du nivolumab associé à la chimiothérapie dans le cadre de l'essai CHECKMATE 649 concernant les adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique où un score CPS > 5 est requis pour la prescription (1).

Dès lors se pose la question de l'utilisation optimale du testing immunohistochimique CPS PD-L1. Dans ce cadre la formation, notamment continue, de pathologistes, par le biais d'ateliers ou de plateformes avec banque d'images, est indispensable. La

reproductibilité du test et sa réalisation sur biopsies sont également des éléments à prendre en considération. N'oublions pas non plus la gestion du matériel biopsique, puisque des marqueurs tels que HER2 et MSI sont incontournables dans le cadre de la prise en charge des cancers gastriques et de la jonction œso-gastrique.

Références :

(1) Janjigian YY *et al.* *Nivolumab (NIVO) Plus Chemotherapy (Chemo) or Ipilimumab (IPI) vs Chemo as First-Line (1L) Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastræophageal Junction Cancer/Esophageal Adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Study.* ESMO Congress 2021, Abstract LBA7

## Profil moléculaire des cholangiocarcinomes intra-hépatiques

Une partie des cholangiocarcinomes intra-hépatiques se caractérise par des mutations d'IDH1 et de FGFR2 dans 10 à 15% des cas. Ces altérations sont importantes à connaître car elles sont respectivement ciblables par l'ivosidenib (inhibiteur d'IDH1) et par le pemigatinib (inhibiteur de FGFR1/2/3). Le profil immunohistochimique ne présente aucune particularité et le diagnostic peut s'avérer difficile. Or une proportion importante de carcinome de primitif inconnu (ou CUP pour Carcinoma of Unknown Primary) pourraient correspondre à des cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Une étude récente présentée à l'ESMO®2021 a montré dans ce cadre que des cholangiocarcinomes intra-hépatiques représentaient 11% des CUP au total et 34% des CUP avec atteinte hépatique (1)

Il convient donc de pas hésiter à réaliser un séquençage moléculaire en cas de métastase hépatique en rapport avec un adé-

nocarcinome dont l'origine n'est pas étiquetée ou en cas de CUP.

Par ailleurs une étude présentée à l'ASCO®2021 s'est intéressée à la caractérisation génomique et au profil immunitaire des cholangiocarcinomes intra-hépatiques mutés IDH1/2 (2).

Pour rappel ces mutations IDH1/2 s'observent dans les gliomes (75%), les chondrosarcomes (75%), les leucémies aiguës myéloïdes (20%), les lymphomes T (LTAI, 20%) et les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (15%). L'étude présentée par Makawita S et al. (Abstr. 4009, ASCO 2021) correspondait à une analyse rétrospective des données d'analyse génomique (test Foundation One) sur 3067 cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Le profil immunohistochimique et multiplexe par immunofluorescence avec des marqueurs de lymphocytes T, des cellules myéloïdes et des checkpoints immunitaires a été réalisé sur 90-100 tumeurs.

Cette étude a permis d'identifier un sous-groupe moléculaire de cholangiocarcinomes intra-hépatiques IDH1 muté de type "tumeur froide", sans charge mutationnelle élevée et avec des profils d'expression PD-L1 peu élevés en immunohistochimie. Ces éléments ne plaident pas en faveur d'une éligibilité à une immunothérapie.

### Références :

(1) Conway AM. *Cholangiocarcinoma (iCCA) hidden amongst the unknown: A retrospective analysis of cancer of unknown primary (CUP) cases from a tertiary cancer centre. Annals of Oncology (2021) 32 (suppl\_5): S376-S381. 10.1016/annonc/annonc685*

(2) Makawita S et al. *IDH1 and IDH2 Driven Intrahepatic Cholangiocarcinoma (IHCC): A comprehensive genomic and immune profiling study. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15\_suppl, 4009-4009*



# **ESSAIS CLINIQUES et COHORTES**

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



# Liste des essais de la FFCD et du partenariat PRODIGE

 **En projet**
 **En cours d'inclusions**
 **En cours de suivi (inclusions closes)**

| TITRE DU PROTOCOLE  | PROMOTEUR       | NB SUJETS Prévus (Inclus)                                   | INFOS CENTRES                                   |
|---|-----------------|---|---|
| <b>Trans-organes</b>  |                 |   |   |
| <b>COHORTE PoIE</b><br>Cohorte prospective multicentrique nationale des tumeurs avec mutation PoIE.<br>Coordinateur : Pr R.GUIMBAUD   | FFCD            | 100 (6)<br>Avancement : 6 %<br>Rythme : 6.0 inc./mois       | Inscrits : 20<br>Ouverts : 17<br>Actifs : 3     |
| <b>Anus</b>   |                 |   |   |
| <b>COHORTE ANABASE</b><br>Étude de description de la prise en charge et de survie des patients porteurs d'un cancer du canal anal.<br><b>Attention : inclusions ouvertes uniquement pour les patients T1</b><br>Coordinateur : Pr V.VENDRELY<br>Co-coordinateurs : Dr L.QUERO   | FFCD            | NA (1439)<br>Avancement : NA%<br>Rythme : 20,5 inc./mois    | Inscrits : 97<br>Ouverts : 97<br>Actifs : 77    |
| <b>Côlon adjuvant</b>   |                 |   |   |
| <b>LEANOX</b><br>Essai de Phase II multicentrique évaluant l'impact de la dose d'Oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarco-pénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine dans le cancer colorectal de stade III.<br><b>Attention : inclusions ouvertes jusqu'en décembre 2021 afin d'atteindre le nombre de patients évaluables requis dans les groupe 2 et 3</b><br>Coordinateur : Pr E.ASSENAT<br>Co-coordinateurs : Dr P.SENESSE - Pr C.LEPAGE | MONTPELLIER ICM | Randomisations : NA (122)<br>Avancement : NA<br>Rythme : NC | NC  |
| <b>PRODIGE 34 - ADAGE</b><br>Étude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus.<br>Coordinateur : Pr T.APARICIO<br>Co-coordinateurs : Dr E.CAROLA - Dr M.VAN DEN EYNDE - Dr E.FRANCOIS  | FFCD            | 982 (824)<br>Avancement : 83 %<br>Rythme : 10.0 inc./mois   | Inscrits : 167<br>Ouverts : 152<br>Actifs : 110 |

|   |                       |   |   |
|---|-----------------------|---|---|
| <p>PRODIGE 50 - ASPIK / COHORTE - CLACCIC</p> <p>Étude prospective randomisée en double aveugle aspirine <i>versus</i> placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K.</p> <p>Coordonnateur : Pr P.MICHEL<br/>Co-coordonnateurs : Dr V.BOIGE - Pr T.ANDRE</p> | ROUEN CHU             | <p>Enregistrements : 1800 (574)<br/>Avancement : 32 %<br/>Rythme : 14.1 enr./mois</p> <p>Randomisations : 264 (99)<br/>Avancement : 37 %<br/>Rythme : 2.4 rando./mois</p>   | <p>Inscrits : 124<br/>Ouverts : 102<br/>Actifs : 77</p> |
| <p>PRODIGE 70 - CIRCULATE</p> <p>Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB<br/>Co-coordonnateurs : Pr L.BENHAIM - Pr T.ANDRE</p>  | DIJON CHU             | <p>Enregistrements : 2746 (361)<br/>Avancement : 13 %<br/>Rythme : 16.2 inc./mois</p> <p>Randomisations avec suivi dans le cadre de l'essai (Bras A et B) : 554 (98)<br/>Avancement : 18 %<br/>Rythme : 3.6 rando./mois</p> | <p>Inscrits : 118<br/>Ouverts : 105<br/>Actifs : 67</p> |
| <b>Côlon néo adjuvant</b>   |                       |   |   |
| <p>FFCD 2006 - NEORAF</p> <p>Étude pilote non randomisée multicentrique, en ouvert, évaluant l'association encorafenib et cetuximab en situation néoadjuvante chez des patients atteints d'un cancer du côlon localisé porteur de la mutation BRAF V600E.</p> <p>Coordonnateur : Dr C.GALLOIS<br/>Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB</p>        | FFCD                  | <p>30 (NA)</p> <p>Avancement : NA<br/>Rythme : NA</p>   | <p>Inscrits : NA<br/>Ouverts : NA<br/>Actifs : NA</p>   |
| <b>Colorectal adjuvant</b>  |                       |   |   |
| <p>PRODIGE S - DONEPEZOX</p> <p>Evaluation de l'efficacité du donépézil dans le traitement des neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine.</p> <p>Coordonnateur : Pr D.PEZET<br/>Co-coordonnateurs : Dr D.BALAYSSAC - Dr M.HELyon</p>   | CHU CLER-MONT-FERRAND | <p>80 (NA)</p> <p>Avancement : NA<br/>Rythme : NA</p>   | <p>Inscrits : NA<br/>Ouverts : NA<br/>Actifs : NA</p>   |
| <b>Colorectal métastatique</b>  |                       |   |   |
| <p>COHORTE COLOMIN</p> <p>Cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire.</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON</p>   | FFCD                  | <p>637 (637)</p> <p>Avancement : 100 %<br/>Rythme : 11.7 inc./mois</p>  | <p>Inscrits : 75<br/>Ouverts : 75<br/>Actifs : 37</p>   |
| <p>COHORTE DEBIRI</p> <p>Étude de la pratique du debiri en France : indications, associations aux traitements systémiques, efficacité, tolérance - Enquête de pratique prospective.</p> <p>Coordonnateur : Dr S.PERNOT<br/>Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB</p>   | FFCD                  | <p>150 (70)</p> <p>Avancement : 46 %<br/>Rythme : 1.0 inc./mois</p>   | <p>Inscrits : 22<br/>Ouverts : 22<br/>Actifs : 10</p>   |

|   |                   |  |  |
|---|-------------------|--|--|
| <p>FFCD 1605 - OPTIPRIME</p> <p>Étude de phase II évaluant le FOLFOX + PANITUMUMAB selon une stratégie de « stop-and-go » avec boucle de ré-introduction après progression sous FLUOROPYRIMIDINE en traitement d'entretien, en 1ère ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique sans mutation RAS</p> <p>Coordonnateur : Pr J.BACHET<br/>Co-coordonnateurs : Dr J.CARRASCO</p>                             | <p>FFCD</p>       | <p>118 (93)</p> <p>Avancement : 78 %<br/>Rythme : 2.1 inc./mois</p>  | <p>Inscrits : 78<br/>Ouverts : 77<br/>Actifs : 34</p>  |
| <p>FFCD 1703 - POCHI</p> <p>Étude preuve de concept : prembrolizumab associé à de la capecitabine, oxaliplatine et bevacizumab chez les patients atteints de cancer colorectal avec stabilité microsatellitaire (MSS) et fort infiltrat immun.</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON<br/>Co-coordonnateurs : Dr S.KIM - Dr M.GILABERT - Pr J.TAIEB</p>   | <p>FFCD</p>       | <p>Screening : NA (26)<br/>Avancement : NA<br/>Rythme : 3.9 screen./mois</p> <p>Inclusions : 393 (4)<br/>Avancement : 1 %<br/>Rythme : 0.6 inc./mois</p> | <p>Inscrits : 80<br/>Ouverts : 54<br/>Actifs : 18</p>  |
| <p>FFCD 1709 - SIRTICI-01</p> <p>Étude prospective, multicentrique, ouverte, de phase 2, évaluant l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie interne vectorisée associée au XELOX, bévacicumab et atézolizumab (inhibiteur du point de contrôle immunitaire) chez les patients atteints d'un cancer colorectal, avec métastases hépatiques prédominantes.</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON<br/>Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB</p> | <p>FFCD</p>       | <p>52 (8)</p> <p>Avancement : 15 %<br/>Rythme : 0.6 inc./mois</p>  | <p>Inscrits : 16<br/>Ouverts : 13<br/>Actifs : 3</p>   |
| <p>FFCD 1708 - FIRE 4.5</p> <p>Étude randomisée évaluant FOLFOXIRI + cetuximab et FOLFOXIRI + bevacizumab en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF.</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB</p>   | <p>MUNICH CHU</p> | <p>108 (108)</p> <p>Avancement : 100 %<br/>Rythme : NC</p>   | <p>NC</p>  |
| <p>PRODIGE 49 - OSCAR</p> <p>Étude de phase III randomisée multicentrique Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intraArtérielle combiné au LV5FU2 et une thérapie ciblée en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie.</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB<br/>Co-coordonnateurs : Pr M.DUCREUX</p>   | <p>FFCD</p>       | <p>348 (206)</p> <p>Avancement : 59 %<br/>Rythme : 3.4 inc./mois</p>   | <p>Inscrits : 48<br/>Ouverts : 45<br/>Actifs : 33</p>  |
| <p>PRODIGE 54 - SAMCO</p> <p>Étude de phase II multicentrique randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de l'avelumab versus un traitement standard en 2ème ligne chez les patients avec cancer colorectal métastatique et instabilité microsatellitaire (MSI).</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB<br/>Co-coordonnateurs : Pr T.ANDRE - Dr C.DE LA FOUCHARDIERE - Pr D.TOUGERON</p>  | <p>FFCD</p>       | <p>132 (132)</p> <p>Avancement : 100 %<br/>Rythme : 3.6 inc./mois</p>  | <p>Inscrits : 105<br/>Ouverts : 98<br/>Actifs : 49</p> |

|   |           |           |  |
|---|-----------|-----------|--|
| <p>PRODIGE 71 - BEVAMAINT</p> <p>Essai de phase III comparant un traitement d'entretien par fluoropyrimidine + bevacizumab versus fluoropyrimidine après chimiothérapie d'induction pour un cancer colorectal métastatique.</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO<br/>Co-coordonnateurs : Dr A.TURPIN - Dr D.MALKA</p>   | DIJON CHU | 400 (79)  | <p>Inscrits : 78<br/>Ouverts : 62<br/>Actifs : 26</p> <p>Avancement : 20 %<br/>Rythme : 3.7 inc./ mois</p>   |
| <b>Estomac</b>  |           |           |  |
| <p>PRODIGE 51 - GASTFOX</p> <p>Essai de phase III randomisé évaluant le FOLFOX seul ou avec docétaxel (TFOX) en 1ère ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes œso-gastriques localement avancés ou métastatiques.</p> <p>Coordonnateur : Pr A.ZAANAN<br/>Co-coordonnateurs : Pr C.LOUVET - Dr E.SAMALIN</p>  | FFCD      | 506 (443) | <p>Inscrits : 130<br/>Ouverts : 121<br/>Actifs : 93</p> <p>Avancement : 87 %<br/>Rythme : 7.5 inc./ mois</p> |
| <p>PRODIGE 55 - SOCRATE</p> <p>SecOnde ligne de Chimiothérapie avec RAmucirumab +/- pacliTaxel chez le sujet âgÉ avec un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique.</p> <p>Coordonnateur : Pr A.LIEVRE<br/>Co-coordonnateurs : Dr E.FRANCOIS - Pr C.LOUVET</p>   | FFCD      | 112 (73)  | <p>Inscrits : 92<br/>Ouverts : 79<br/>Actifs : 41</p> <p>Avancement : 65 %<br/>Rythme : 2.0 inc./ mois</p>   |
| <p>PRODIGE 59 - DURIGAST</p> <p>Étude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab + tremelimumab en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique avancé.</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON<br/>Co-coordonnateurs : Pr C.LOUVET - Dr F.EL HAJBI</p> | FFCD      | 107 (107) | <p>Inscrits : 74<br/>Ouverts : 73<br/>Actifs : 37</p> <p>Avancement : 100 %<br/>Rythme : 4.8 inc./ mois</p>  |
| <b>Intestin grêle</b>   |           |           |  |
| <p>COHORTE BALLAD</p> <p>Étude de phase III visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle.</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO<br/>Co-coordonnateurs : Dr C.DE LA FOUCHARDIERE</p>   | DIJON CHU | 100 (26)  | <p>Inscrits : 53<br/>Ouverts : 39<br/>Actifs : 10</p> <p>Avancement : 26 %<br/>Rythme : 0.4 inc./ mois</p>   |
| <p>PRODIGE 33 - BALLAD</p> <p>Étude de phase III visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle.</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO<br/>Co-coordonnateurs : Dr C.DE LA FOUCHARDIERE</p>  | DIJON CHU | 100 (69)  | <p>Inscrits : 51<br/>Ouverts : 46<br/>Actifs : 30</p> <p>Avancement : 69 %<br/>Rythme : 1.0 inc./ mois</p>   |

| Œsophage  |           |   |   |
|---|-----------|---|---|
| <p>PRODIGE 32 - ESOSTRATE</p> <p>Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie. Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III.</p> <p><b>Attention : arrêt prématuré par manque de recrutement</b></p> <p>Coordonnateur : Dr A.DROUILLARD<br/>Co-coordonnateurs : Pr G.PIESSSEN - Pr E.DEUTSCH</p> | DIJON CHU | <p>Enregistrements : 228 (188)<br/>Avancement : 74 %<br/>Rythme : 2.7 inc./mois</p> <p>Randomisations : 114 (57)<br/>Avancement : 50 %<br/>Rythme : 0.8 rando./mois</p> | <p>Inscrits : 47<br/>Ouverts : 43<br/>Actifs : 35</p> |
| <p>PRODIGE 62 - OESIRI</p> <p>Étude de phase II multicentrique randomisée non-comparative du NaI-IRI/5FU versus paclitaxel comme traitement de deuxième ligne chez les patients atteints de carcinome de l'œsophage épidermoïde métastatique ou localement avancé.</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON<br/>Co-coordonnateurs : Pr A.ADENIS - Pr J.DESRAME</p>  | FFCD      | <p>106 (68)</p> <p>Avancement : 64 %<br/>Rythme : 2.1 inc./mois</p>   | <p>Inscrits : 67<br/>Ouverts : 62<br/>Actifs : 36</p> |
| Pancréas  |           |   |   |
| <p>COHORTE AMPULLOME</p> <p>Étude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénéré.</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB</p>  | FFCD      | <p>404 (299)</p> <p>Avancement : 74 %<br/>Rythme : 3.4 inc./mois</p>  | <p>Inscrits : 78<br/>Ouverts : 78<br/>Actifs : 47</p> |
| <p>PRODIGE 61 - FUNGEMAX</p> <p>Étude de Phase II randomisée pour les cancers du pancréas métastatiques comparant 5-FU/LV+NaI-IRI, versus gemcitabine+Nab-paclitaxel versus un schéma séquentiel alternant tous les 2 mois 5-FU/LV+NaI-IRI et gemcitabine+Nab-paclitaxel.</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB<br/>Co-coordonnateurs : Pr JB.BACHET</p>  | FFCD      | <p>288 (179)</p> <p>Avancement : 62 %<br/>Rythme : 4.9 inc./mois</p>  | <p>Inscrits : 32<br/>Ouverts : 32<br/>Actifs : 26</p> |
| Tumeurs endocrines  |           |   |   |
| <p>FFCD 1704 - NIPINEC</p> <p>Étude GCO étudiant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou de l'association nivolumab - ipilimumab chez les patients pré-traités présentant une tumeur neuroendocrine peu différenciée de stade avancé pulmonaire réfractaire ou gastro-entéro-pancréatique.</p> <p>Co-coordonnateurs : Pr T.WALTER</p>  | IFCT      | <p>180 (180)</p> <p>Avancement : 100 %<br/>Rythme : NC</p>  | NC  |
| <p>PRODIGE 69 - FOLFIRINEC</p> <p>Étude de phase II randomisée comparant la chimiothérapie par mFOLFIRINOX versus platine - étoposide en première ligne de traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques gastro-entéro-pancréatique et de primitif inconnu.</p> <p>Coordonnateur : Dr J.HADOUX<br/>Co-coordonnateurs : Dr R.DESGRIPPES</p>  | Autre     | <p>218 (20)</p> <p>Avancement : 9 %<br/>Rythme : 1.5 inc./mois</p>  | <p>Inscrits : 50<br/>Ouverts : 35<br/>Actifs : 12</p> |

Suivez-nous  
sur TWITTER



[https://twitter.com/ffcd\\_cancerdig](https://twitter.com/ffcd_cancerdig)



Fédération Francophone de Cancérologie Digestive  
@ffcd\_cancerdig

Le conseil scientifique national de la @ffcd\_cancerdig en mode hybride pour discuter, critiquer, valider les essais multicentriques nationaux et internationaux de demain et préparer les futurs PHRC de @INCa\_veillePro



9:51 AM · 9 déc. 2021



Fédération Francophone de Cancérologie Digestive  
@ffcd\_cancerdig

La FFCD et son équipe  
vous présentent leurs meilleurs  
vœux de fin d'année



3:53 PM · 21 déc. 2021 · Twitter for iPhone



# Agenda FFCD

## Événements et formations



Au moment du bouclage de La Lettre, voici les dates des prochains événements que nous sommes en mesure de vous communiquer. En fonction de l'actualité sanitaire, elles sont susceptibles d'évoluer, c'est pourquoi nous vous invitons à consulter régulièrement notre site internet [www.ffcd.fr](http://www.ffcd.fr) et notre compte Twitter [@ffcd\\_cancerdig](https://twitter.com/ffcd_cancerdig) pour avoir les dernières mises à jour.



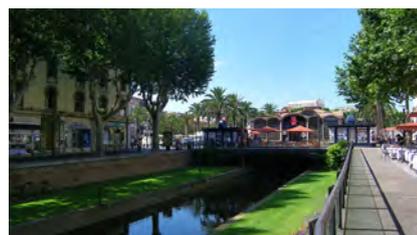
**Journées Francophones  
de Cancérologie Digestive (JFCD)  
Paris**  
20 au 22 janvier 2022



**Cours Intensifs  
de cancérologie digestive  
Bordeaux**  
19 et 20 mai 2022



**Journée de Printemps  
Reims**  
17 juin 2022



**Cours Intensifs  
de cancérologie digestive  
Perpignan**  
29 et 30 septembre 2022



# Prochains événements internationaux 2022

**ASCO**<sup>®</sup>  
ANNUAL MEETING

**ASCO 2022**

American Society of Clinical Oncology Annual Meeting  
3 au 7 juin 2022



PARIS 2022 **ESMO** congress

**PARIS FRANCE**  
**9-13 SEPTEMBER 2022**



Janvier 2022

# La FFCD présente son nouveau site internet



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