



LA LETTRE

ASCO 2019  
CHICAGO  
31 MAI - 4 JUIN



N° 32  
JANVIER  
2020



ESMO 2019  
BARCELONE  
27 SEPT. - 1<sup>er</sup> OCT.

2019 ASCO  
ANNUAL MEETING  
#ASCO19

BARCELONA 2019 ESMO congress

Organised by: ESMO In partnership with: EACR

27 SEPT - 1 OCT 2019

Barcelona, Spain



## Lettre FFCD post ASCO-ESMO 2019



## 2020, l'urgence c'est maintenant

*Chers amis, chers collègues,*



Je vous présente mes vœux pour cette nouvelle année. Cette année est particulière, cette année est unique, cette année est symbolique... Cette année est symbolique parce que le chiffre 20 est chargé de fraîcheur, d'envie, d'enthousiasme, d'avenir, de sourire et d'insouciance. Il y a vingt ans, la FFCD avait presque vingt ans et la jeunesse conquérante, affichant toujours plus d'inclusions dans son bilan d'activité. Il y a vingt ans, la médiane de survie d'un patient porteur d'un cancer colorectal métastatique était de dix-huit mois seulement, le seul traitement médical possible était la chimiothérapie cytotoxique, ... c'était avant les anti-angiogéniques, les anti-EGFr et les inhibiteurs de tyrosine kinase, la diffusion large des traitements intra-artériels hépatiques, la stratégie multimodale, avant la généralisation des réunions de concertations pluridisciplinaires. Durant toutes ces années du début du <sup>xxi</sup>e siècle, nous avons bataillé, gagné études après études, années après années, des mois de survie pour nos patients et nous pouvons aujourd'hui afficher une médiane de survie de plus de trente mois pour les patients avec un cancer colorectal métastatique. Ces efforts planétaires ont été menés en France par la FFCD, le GERCOR et UNICANCER, aujourd'hui unis dans un inter-groupe national PRODIGE. Certes le bilan des vingt premières années de ce siècle est positif et la mesure du chemin parcouru pourrait donner à penser que le plus dur de l'effort est derrière nous, ce sentiment pourrait expliquer le relâchement dans la participation aux essais thérapeutiques qui se vérifie dans tous les groupes coopérateurs. Le monde professionnel a changé, nos activités se sont sans cesse accélérées, grignotant les moments de réflexions au profit d'une productivité immédiate en soins. Nous produisons plus mais réfléchissons moins, nous privilégions le présent à l'avenir et une des premières conséquences est la diminution des inclusions dans les essais.

Cette année est particulière car elle doit être l'année de la prise de conscience que l'urgence, c'est encore maintenant. La situation épidémiologique se détériore avec la progression inquiétante du cancer du pancréas, les performances thérapeutiques stagnent sur le cancer colorectal, le cancer de l'estomac, de l'œsophage ou des voies biliaires. L'amélioration ne viendra pas d'une révolution thérapeutique à court terme. Aucun progrès ne se fera sans vous ! Votre participation active aux essais thérapeutiques est indispensable, soit en devenant investigateur réellement actif, soit en adressant vos patients incluables à un collègue de votre région qui participe à ces études. Nous pouvons tous agir localement, régionalement, pour participer à la marche du progrès. Je vous propose en 2020 de vous poser systématiquement la question devant un patient qui nécessite un traitement carcinologique : pourquoi n'est-il pas inclus dans une étude ?

Les cancers digestifs avancent et nous ne pouvons pas passer l'année 2020 à laisser faire.

La nouvelle année sera bonne si nous le voulons vraiment !

**Professeur Pierre Michel**  
*Président de la FFCD*



# SOMMAIRE

Lettre FFCD POST ASCO-ESMO 2019

Coordinateur : Gérard Llédó

Auteurs : Astrid Lièvre, Rosine Guimbaud, Pascal Artru, Frédéric di Fiore, Jean-Baptiste Bachet, Julien Edeline, Julien Taïeb et Gérard Llédó

## Cancers de l'œsophage avancés... 5

Le Pembrolizumab bien positionné en deuxième ligne (KEYNOTE-181) ..... 5

Essai ATTRACTION-03 : le Nivolumab, une nouvelle option thérapeutique en deuxième ligne des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. .... 5

## Traitement adjuvant des cancers gastriques ..... 6

Chimiothérapie ou radiochimiothérapie ? ..... 6

Adénocarcinomes à cellules indépendantes : la chimiothérapie péri-opératoire demeure le standard ..... 7

## Cancers gastriques avancés ..... 8

Cancer gastrique avancé : le Pembrolizumab omniprésent (Étude KN-059 et KN-062) ..... 8

Essai ANGEL : l'Apatinib ne convainc pas en troisième ligne des cancers gastriques avancés ..... 9

## Pronostic des cancers colorectaux ..... 10

Cancers coliques de stade III : valeur pronostique et prédictive de l'Immunoscore dans l'étude IDEA France ..... 10

Les dépôts tumoraux en cas de cancer colique de stade III : un marqueur de mauvais pronostic sous-estimé ! ..... 11

ADN tumoral circulant (ADNtc) après résection d'un cancer colique : une forte valeur pronostique ! ..... 11

## Traitement adjuvant des cancers coliques ..... 12

IDEA : résultats de l'étude grecque et analyse du sous-groupe des stades II à haut risque ..... 12

Cancer colique localisé : l'ADN tumoral circulant (ADNtc), un outil pronostique et prédictif ! ..... 13

Quel est le critère de jugement principal le plus pertinent en matière de traitement adjuvant des cancers coliques ? ..... 13

FoxTROT : un traitement néo-adjuvant des cancers coliques qui pourrait faire bouger les lignes ? ..... 14

## Cancers colorectaux métastatiques ..... 15

Cancers colorectaux métastatiques BRAF mutés V600E : une trithérapie spécifique adaptée aux dérèglements des voies de signalisation, nouveau standard de deuxième ligne. .... 15

Étude VISNU : FOLFOXIRI-Bevacizumab versus FOLFOX-Bevacizumab en première ligne chez des patients atteints de CCRM avec cellules tumorales circulantes détectables ..... 16

TRIBE 2 : OPTIMOX puissance TRIPLE ? ..... 17

Cancer colorectal métastatique avec RAS sauvage : trithérapie + Panitumumab, résultats finaux de l'étude VOLFI ..... 18

Comment rendre les CCRM MSS sensibles à l'immunothérapie ? ..... 18

Cancer colorectal métastatique HER2 positif : un double blocage anti-EGFR, une ultime chance à ne pas laisser filer ..... 19

## Chirurgie du cancer colorectal... 20

Chirurgie du cancer colorectal localisé : intérêt du « No touch » ..... 20

Métastases hépatiques d'origine colorectale : résection par cœlioscopie ou laparoscopie .. 20



## Traitement adjuvant des cancers du pancréas . . . . . 20

Le FOLFIRINOX reste le standard incontesté : échec de l'étude APACT. . . . . 20

## Cancers du pancréas localement avancés. . . . . 21

Quel intérêt à une chimiothérapie d'induction en vue d'une résection secondaire ? Résultats de l'étude NEOLAP – AIO-PAK-0113 Trial . . . . . 21

Quel intérêt de la combinaison Gemcitabine + Nab-Paclitaxel ? Résultats de l'étude GAP du GISCAD . . . . . 22

## Cancers du pancréas métastatiques . . . . . 23

Une première thérapie ciblée dans les cancers du pancréas métastatique avec mutation germinale de BRCA, et les honneurs de la session plénière à l'Olaparib ! . . . . . 23

## Cholangiocarcinomes avancés . . . 24

Une première thérapie ciblée pour une population sélectionnée ! . . . . . 24

Une autre cible potentielle dans les cholangiocarcinomes : la translocation FGR2. . . . . 25

FOLFOX, enfin un standard en deuxième ligne des cholangiocarcinomes avancés : Essai ABC-06 . . . . . 25

## Carcinomes hépatocellulaires . . . 26

CHC de moins de 3 cm : la radiofréquence et la chirurgie au coude à coude ! . . . . . 26

Le Nivolumab ne surpasse pas le Sorafenib en première ligne : résultats de la phase III CheckMate-459. . . . . 26

Atezolumab + Bevacizumab en première ligne des CHC avancés : un doublet à suivre ! . . . . . 27

Essai KEYNOTE-240 : Pembrolizumab en deuxième ligne des CHC avancés . . . . . 28

## Tumeurs neuroendocrines . . . . . 29

Essai ALLIANCE A021202 : ou comment allier le Pazopanib aux tumeurs carcinoïdes . . . . . 29

TNE bien différenciées extra-pancréatiques : le Surafatinib, un nouvel anti-angiogénique efficace (Étude SANET-ep). . . . . 30

## GIST avancées . . . . . 30

Le Cabozantinib fait son entrée en troisième ligne (Essai CaboGIST) . . . . . 30

GIST avancées : une quatrième ligne de traitement validée avec le Ripretinib. . . . . 31

## Liste des essais cliniques et cohortes FFCD-PRODIGE par localisation . . . . . 33

## AGENDA FFCD . . . . . 44





# DOSSIER SPÉCIAL

## ASCO - ESMO

### 2019

*Ce dossier a été coordonné par Gérard Llédó.  
Avec : Astrid Lièvre, Rosine Guimbaud, Pascal Artru, Frédéric di Fiore,  
Jean-Baptiste Bachet, Julien Edeline, Julien Taïeb et Gérard Llédó.*



# Cancers de l'œsophage avancés

## Le Pembrolizumab bien positionné en deuxième ligne (KEYNOTE-181)

M. Shah et al., ASCO 2019, Abs #4010

Dans la série des études KEYNOTE... voici la 181 s'intéressant aux cancers de l'œsophage métastatiques (adénocarcinomes ou épidermoïdes) en deuxième ligne de traitement, situation avancée sans standard thérapeutique.

**L'étude est positive pour deux des co-objectifs primaires avec un avantage en survie globale significatif en cas de CPS  $\geq 10$  (35 % de la population) et pour les carcinomes épidermoïdes.**

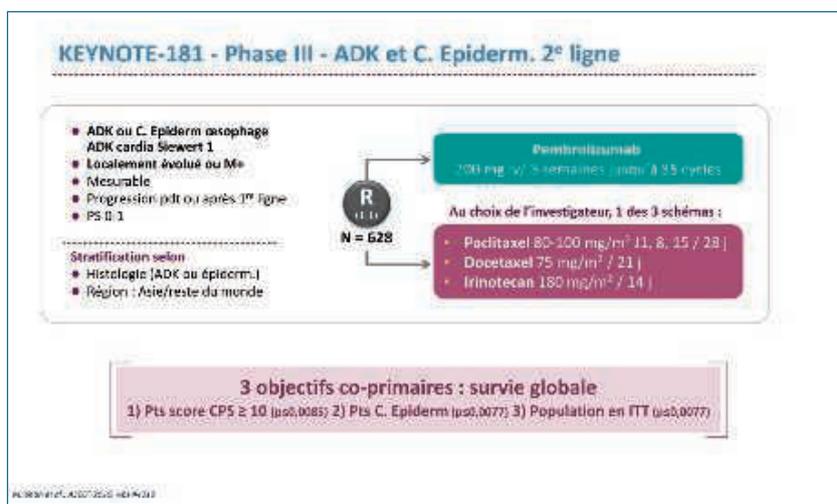
Il existait également un bénéfice en termes de survie sans progres-

sion et de réponse objective ainsi qu'un meilleur profil de tolérance.

Dans cette indication, le Pembrolizumab pourrait donc briguer la place de traitement standard en deuxième ligne de traitement des cancers œsophagiens de type épidermoïde ou avec score CPS  $\geq 10$ .

Dans cette étude internationale de phase III, 628 patients ont été randomisés (dont 401 C. épidermoïdes) entre Pembrolizumab et une mono-chimiothérapie (Paclitaxel ou Docetaxel ou Irinotecan au choix de l'investigateur). L'objectif primaire était triple : démontrer une amélioration de la survie globale chez :

- les patients avec tumeur de score CPS  $\geq 10$ , 2) ;
- les patients avec carcinome épidermoïde ;
- en population globale ITT.



## Essai ATTRACTION-03 : le Nivolumab, une nouvelle option thérapeutique en deuxième ligne des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.

BC Cho et al., LBA11

Chez les patients avec carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, il n'existe aucun traitement validé au-delà de la première ligne à base de sels de platine. Le Nivolumab avait montré une activité anti-tumorale intéressante chez les patients réfractaires aux chimiothérapies standards dans l'essai de phase 2 ATTRACTION-1 (M. Kudo, Lancet Oncol., 2017).

L'effet de phase 3 ATTRACTION-3 a évalué le Nivolumab *versus* chimiothérapie (Paclitaxel ou Docetaxel) en deuxième ligne de traitement après échec ou intolérance d'une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine et sel de platine chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé.

Un total de 419 patients a été randomisé. L'essai est positif pour son objectif principal, la survie globale,

avec une médiane de 10,9 mois dans le bras Nivolumab *versus* 8,4 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,77 ; IC95 % : 0,62 - 0,96, p = 0,019). Le taux de réponse objective était similaire dans les deux bras (33 % *versus* 34 %) mais, chez les répondeurs, la médiane de durée de réponse était plus longue avec le Nivolumab (6,9 mois *versus* 3,9 mois). Le profil de tolérance et la qualité de vie étaient en faveur du Nivolumab.

Le Nivolumab représente donc une nouvelle option thérapeutique en deuxième ligne des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage avancé, au même titre que le Pembrolizumab qui s'était montré également supérieur à la chimiothérapie de deuxième ligne dans l'essai KEYNOTE-181 présentées à l'ASCO cette année (MA Shah, ASCO 2019 ; Abs #4010).

# Traitement adjuvant des cancers gastriques

## Chimiothérapie ou radiochimiothérapie ?

(1) S. Hoon Park et al., ASCO 2019, Abs #4001

Si le traitement standard complémentaire de la gastrectomie à visée curative des cancers de l'estomac repose sur la chimiothérapie péri-opératoire en Europe, la chimiothérapie post-opératoire et la radio-chimio concomitante post-opératoire sont également des traitements standards respectivement en Asie et en Amérique du Nord.

Au vu de ces résultats, le comité indépendant a imposé un arrêt de l'étude, bien que les seuils de futilité n'étaient pas atteints, estimant ces résultats suffisants pour conclure.

Dans des conditions de résection gastrique « asiatique » (curage D2 avec une médiane de 43 ganglions examinés !) la bi-chimiothérapie adjuvante par Fluoropyrimidine (S1) + Oxaliplatine prouve sa supériorité sur la mono-chimiothérapie. Si la radio-chimiothérapie prouve également sa supériorité par rap-

port à la mono-chimiothérapie, elle ne démontre aucun avantage par rapport à la chimiothérapie.

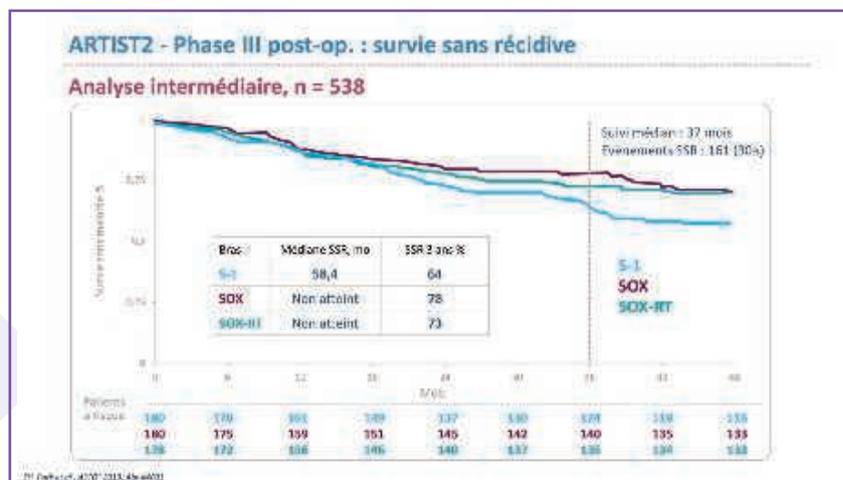
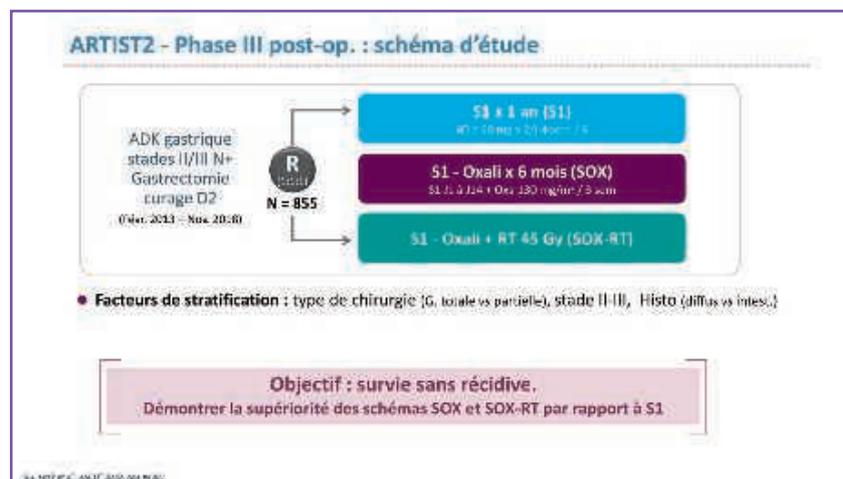
En pratique pour nous, si le choix d'une chimiothérapie péri-opératoire n'a pas été fait ou n'a pas pu se faire, une chimiothérapie par Fluoropyrimidine + Oxaliplatine reste indiquée (à la suite des résultats de l'essai phase III CLASSIC ayant démontré l'efficacité du XELOX en adjuvant (YJ Bang et al., Lancet, 2012) et il n'est pas justifié de préférer une radio-chimiothérapie.

L'étude de phase III coréenne ARTIST (SH Park et al., JCO 2015) ayant comparé ces deux dernières modalités (chimio Capécitabine-platine *versus* radio-chimiothérapie) n'avait pas montré de différence mais suggérait un avantage bénéfique de la radio-chimiothérapie en cas de stade pN+.

L'essai coréen de phase III ARTIST-2 s'adresse aux patients opérés (gastrectomie + curage D2) d'un cancer gastrique pN+ et comporte trois bras : chimio S1 seul pendant 1 an (standard au Japon), chimio S1 + Oxaliplatine pendant 6 mois (SOX) et radio-chimiothérapie concomitante par SOX + 45 Gy (SOX-RT).

L'objectif principal était la survie sans récurrence et testait la supériorité de SOX et de SOX-RT par rapport à S1. L'analyse intermédiaire a permis d'évaluer les résultats après l'inclusion de 538 patients (âge médian 61 ans) sur 855 prévus et montre que SOX et SOX-RT sont significativement supérieurs à S1 seul.

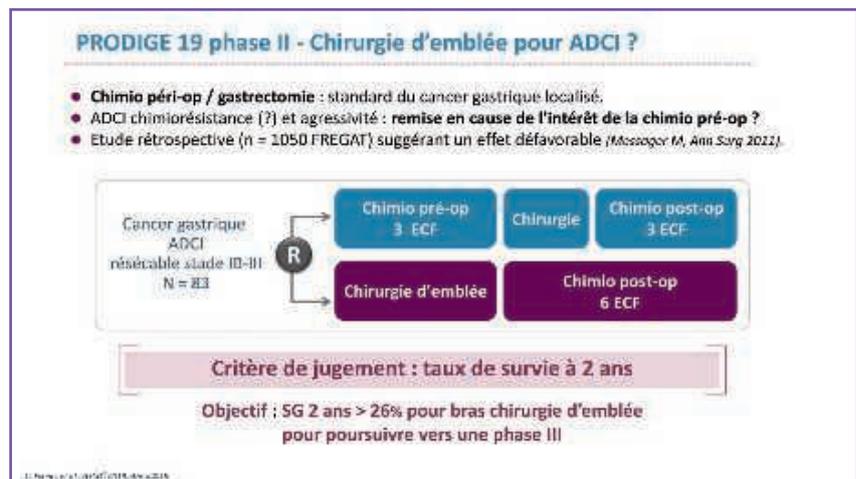
L'analyse comparant le bras SOX-RT par rapport aux deux bras chimio (S1 et SOX) ne montre pas de différence significative.



# Adénocarcinomes à cellules indépendantes : la chimiothérapie péri-opératoire demeure le standard

C. Eveno et al., ASCO 2019, Abs #4019

En France, l'indication d'une chimiothérapie pré-opératoire (dans le cadre du standard péri-opératoire), avant gastrectomie à visée curative des cancers gastriques, avait été mise en doute pour les cancers de type histologique à cellules indépendantes (ADCI ou bagues à chatons) sur la base d'une étude rétrospective (M. Messenger et al., Ann. Surg. 2011, 684-693) et de la notion d'agressivité connue de ces tumeurs.



L'étude de phase II Prodiges 19 a permis d'inclure 83 patients (dans 27 centres français) porteurs d'un adénocarcinome gastrique de type ADCI localisé opérable.

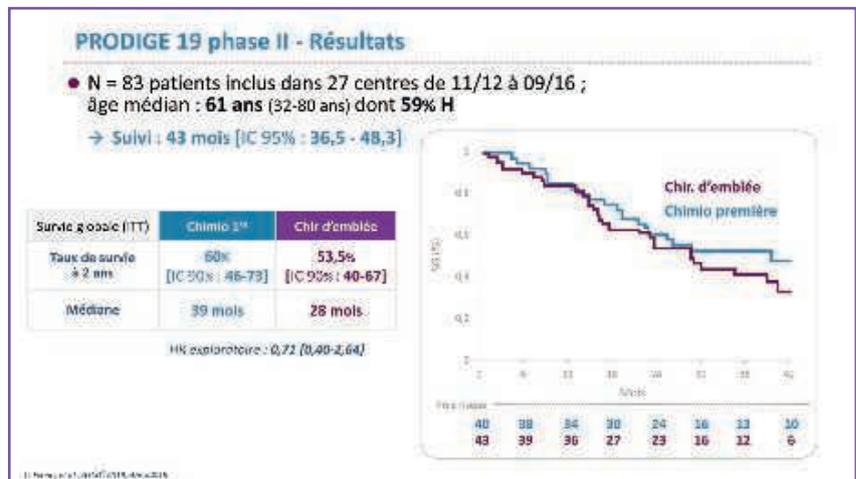
Les patients étaient randomisés entre :

- chirurgie d'emblée (suivie de 6 cures de chimiothérapie de type ECF ou ECX),
- et chimiothérapie première (schéma péri-opératoire : 3 ECF ou ECX avant et après gastrectomie).

Le but était d'atteindre un taux de survie globale à 2 ans de plus de 26 % dans le bras expérimental (chirurgie première) afin de justifier une phase III ultérieure.

Ce but a été atteint avec un taux à 53,5 % mais il a été également à 60 % dans le bras chimiothérapie première et il n'y avait aucun signe en faveur d'un avantage pour le bras expérimental : taux de résection R0 potentiellement moindre et pas de diminution du taux de complications post-opératoires.

**Cette étude permet donc de ne pas pousser plus avant la démarche de chirurgie première pour les adénocarcinomes gastriques ADCI... La chimiothérapie péri-opératoire reste le standard.**



# Cancers gastriques avancés

## Cancer gastrique avancé : le Pembrolizumab omniprésent (Étude KN-059 et KN-062)

Z. Wainberg et al., ASCO 2019, Abs #4009 et J. Tabernero et al., ASCO 2019, Abs #LBA4007

Malgré une étude de phase III négative en deuxième ligne *versus* chimiothérapie en population générale (K. Shirata, Lancet 2018), le Pembrolizumab reste un traitement prometteur dans la prise en charge des cancers gastriques avancés.

1) Les résultats actualisés de l'étude **KN-059** (phase II) ont été présentés à l'ASCO 2019 (Z. Wainberg et al., ASCO 2019, Abs #4009). Cette étude comportait trois cohortes :

- cohorte 1 (n = 259) : Pembrolizumab en troisième ligne ou plus,
- cohorte 2 (n = 25) : Pembrolizumab + chimio en première ligne,
- cohorte 3 (n = 31) : Pembrolizumab seul en première ligne en cas de tumeur PDL1+

Les taux de réponse étaient respectivement de 11,6 % (15,5 % chez les PD ++), 60 % (73 % chez les PDL1+), et 26 % avec des durées médianes de réponse de 16 mois, 4,6 mois et non atteinte. Ces résultats confirment donc l'intérêt du Pembrolizumab dans le cancer gastrique.

2) L'étude internationale **KN-062** (J. Tabernero et al., ASCO 2019, Abs #LBA4007) est la première étude de phase III en première ligne évaluant le Pembrolizumab dans le cancer gastrique. Elle comportait trois bras :

- Pembrolizumab seul ;
- Pembrolizumab + chimio ;
- chimiothérapie seule (5FU + Cisplatine ou + Capecitabine).

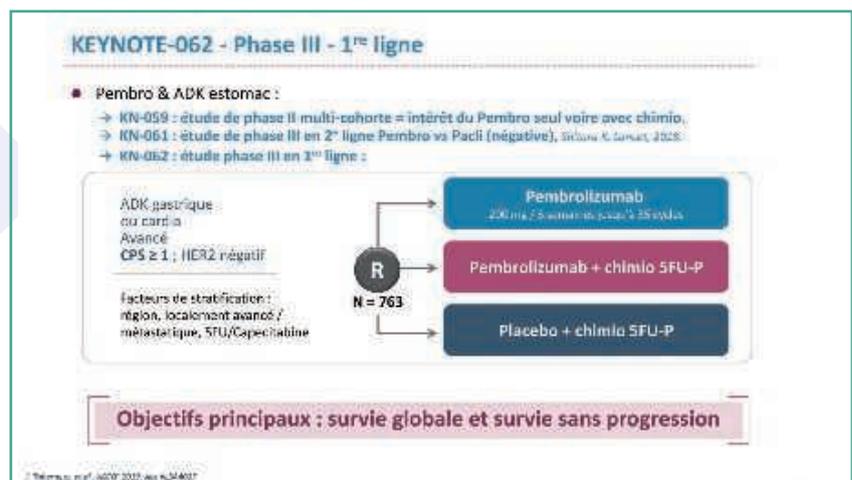
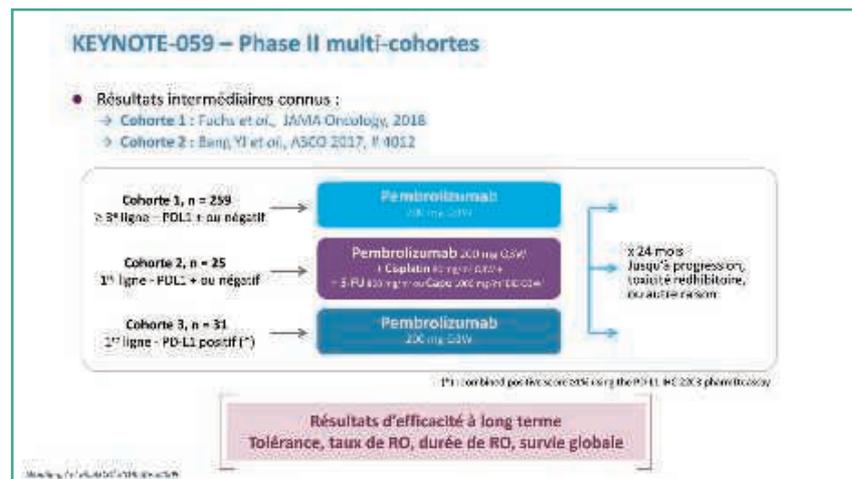
763 malades, porteurs d'un cancer gastrique ou du cardia, CPS  $\geq 1$ , ont été randomisés. L'objectif était double : survie globale et sur-

vie sans progression, avec un plan statistique complexe comportant une analyse de non-infériorité et de supériorité et la comparaison d'une part des bras Pembrolizumab *versus* chimiothérapie (en population totale et avec CPS  $\geq 10$ ) et d'autre part des bras Pembrolizumab + chimiothérapie *versus* chimiothérapie (population totale et CPS  $\geq 10$ ) :

- dans le cadre de la comparaison Pembrolizumab *versus* chimiothérapie : le Pembrolizumab était non inférieur à la chimiothérapie et la survie globale était améliorée chez les CPS  $\geq 10$  ; le profil et taux de toxicité étaient en faveur du Pembrolizumab ;

- dans le cadre de la comparaison Pembrolizumab + chimiothérapie *versus* chimiothérapie : il n'y avait pas d'amélioration de la survie globale par l'association Pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, tant dans la population générale que dans celle CPS  $\geq 10$ . Seuls la SSP et le taux de réponse étaient modestement majorés.

Au total, si dans cette indication de première ligne le Pembrolizumab pourrait théoriquement se justifier en population globale à la place de la chimio du fait d'une non-infériorité et d'une meilleure tolérance, il semble difficile d'imaginer que



dans les conditions actuelles cela devienne applicable. De plus, en l'absence d'intérêt démontré en association à la chimiothérapie, il semble que le Pembrolizumab n'entrera pas dans le champ de la première ligne thérapeutique en dehors peut-être du sous-groupe CPS  $\geq 10$  en attendant que des marqueurs prédictifs plus puissants ne soient identifiés.

Des données qui concernent les résultats en fonction de la présence d'un statut MSI (présent chez respectivement 5 %, 7 % et 8 % des patients des bras P, P + CT et CT) ont été présentées à l'ESMO 2019 (K. Shitara et al.,

LBA44). Chez les patients avec tumeur MSI, le Pembrolizumab était supérieur au placebo en terme de SG (médiane non atteinte *versus* 8,5 mois ; HR 0,29 ; IC95 % : 0,11-0,81), sans toutefois d'amélioration ni de la SSP ni du taux de réponse. En revanche, les patients répondeurs au Pembrolizumab avaient des durées de réponse plus longues (3,7 *versus* 6,8 mois). Même constatation pour l'association P + CT supérieure à la CT en termes de SG (médiane non atteinte *versus* 8,5 mois ; HR 0,37 ; IC95 % : 14-0,97) mais sans amélioration significative de la SSP et du taux de réponse.

Une autre communication (E. Van Cutsem et al., LBA45) a concerné les données de qualité de vie pour la comparaison P *versus* CT via 2 scores (EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-STO22 spécifique du cancer gastrique) déterminés entre la *baseline* et jusqu'à 18 semaines (E. Van Cutsem et al., LBA45). Les résultats montrent une qualité de vie identique dans ces deux bras de traitement. Le Pembrolizumab a donc un profil favorable mais sans amélioration toutefois de la qualité de vie des patients.

Résultats principaux de l'essai KEYNOTE-062 dans la population cible avec CPS  $\geq 1$

| Traitement                                  | n   | SG médiane (mois)                       | SSP médiane (mois)                      | Taux de RO (%) |
|---|-----|---|---|----------------|
| <b>chimiothérapie + Pembrolizumab (P+C)</b> | 257 | 12,5                                    | 6,9                                     | 48,6           |
| <b>placebo + chimiothérapie (C)</b>         | 250 | 11,1                                    | 6,4                                     | 37,2           |
| <b>Pembrolizumab (P)</b>                    | 256 | 10,6                                    | 2,0                                     | 14,8           |
| <b>HR (IC 95%)</b>                          |     | P+C <i>versus</i> C<br>0,85 (0,70-1,03) | P+C <i>versus</i> C<br>0,84 (0,70-1,02) | -              |
|   |     | P <i>versus</i> C<br>0,91 (0,69-1,18)   | P <i>versus</i> C<br>1,66 (1,37-2,01)   |                |
|   |     |   |   |                |

## Essai ANGEL : l'Apatinib ne convainc pas en troisième ligne des cancers gastriques avancés

YK. Kang et al., LBA43

Le Rivoceranib, mieux connu sous le nom d'Apatinib, est un inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGFR2 ayant démontré dans une phase 3 chinoise une efficacité *versus* placebo en troisième ligne des cancers gastriques avancés.

respectivement et 33 % avaient reçu du Ramucirumab auparavant.

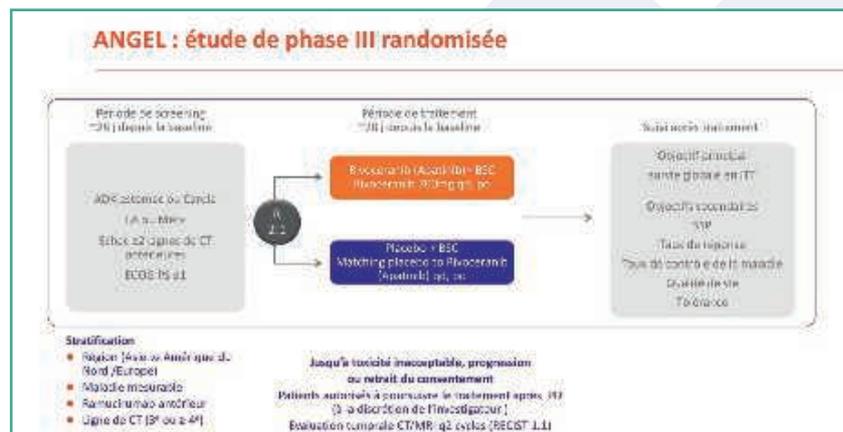
**L'étude est négative pour son objectif principal puisqu'il n'y avait pas de différence en termes de survie globale entre les deux bras (médiane de 5,8**

***versus* 5,1 mois, p = 0,485), sauf dans le sous-groupe de patients traités en quatrième ligne (6,4 mois *versus* 4,7 mois, p = 0,0195).**

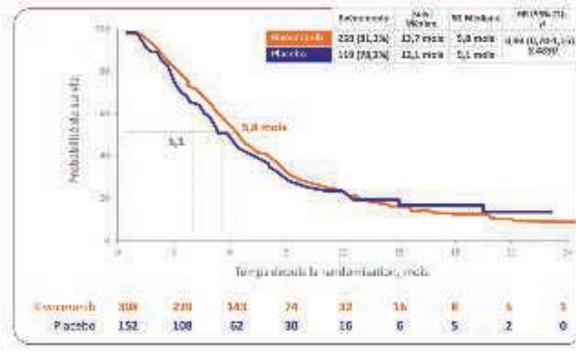
En revanche, l'Apatinib était associé à une meilleure survie sans

L'étude ANGEL est une nouvelle étude de phase 3, cette fois-ci internationale, évaluant l'Apatinib *versus* placebo en Asie (67 %), Amérique du Nord et Europe (33 %) dans cette même indication.

Un total de 460 patients a été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir l'Apatinib (N = 308) ou un placebo (N = 152). Les patients étaient en troisième et quatrième ligne dans 60 % et 40 % des cas



### Objectif principal : survie globale



progression (2,8 versus 1,8 mois, et  $p < 0,0001$ ) et de meilleurs taux de réponse objective (6,9 % versus 0 %,

$p = 0,002$ ) et de contrôle tumoral (42,4 % versus 13,1 %,  $p < 0,0001$ ). Le profil de toxicité était dominé

par les effets secondaires anti-angiogéniques habituels (HTA, protéinurie), mais également d'autres effets secondaires «TKI like» de grade 3-4 non négligeables dans cette situation avancée : perte d'appétit (42 %), diarrhée (29 %), fatigue (28 %), syndrome main-pied (26 %), mucite (22 %).

L'ensemble de ces résultats n'emporte pas notre conviction quant à la pertinence clinique de cet anti-angiogénique dans cette situation avancée.

## Pronostic des cancers colorectaux

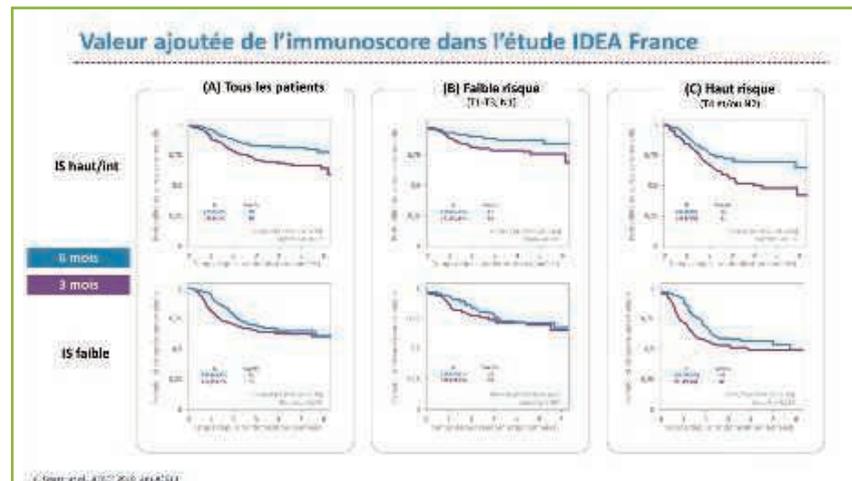
### Cancers coliques de stade III : valeur pronostique et prédictive de l'Immunoscore dans l'étude IDEA France

F. Pages et al., ASCO 2019, Abs #3513

Le test Immunoscore (IS) détecte de façon automatisée les densités intra-tumorales et sur la marge d'invasion les lymphocytes T (CD3 + et CD8 + cytotoxiques). Il a été évalué à partir de l'étude française IDEA à partir des blocs de 1322 patients, avec un test analysable sur 86 % d'entre eux.

L'IS était considéré comme élevé chez 9,4 % des patients, intermédiaire chez 47 % et faible chez 43 %. La valeur pronostique pour la SSR avec un pronostic meilleur selon IS élevé > intermédiaire > faible était confirmé pour la première fois par l'analyse d'échantillons issus d'une phase III prospective.

Combiné aux critères classiques d'IDEA : stade III bas risque (pT1-3N1) versus haut risque (PT4 ou



pN2), l'IS permettait d'affiner le pronostic (meilleur si IS haut ou modéré).

Concernant la valeur prédictive de ce test pour la durée de traitement, on notait une meilleure DFS chez les patients traités 6 mois en cas d'IS élevé ou intermédiaire

qu'ils soient T4/N2 ou non. En revanche, les DFS n'étaient pas différentes entre 3 et 6 mois de traitement en cas d'IS bas.

En pratique, ces résultats n'apportent pas de changement de pratique mais ouvrent une piste de réflexion pour le futur.

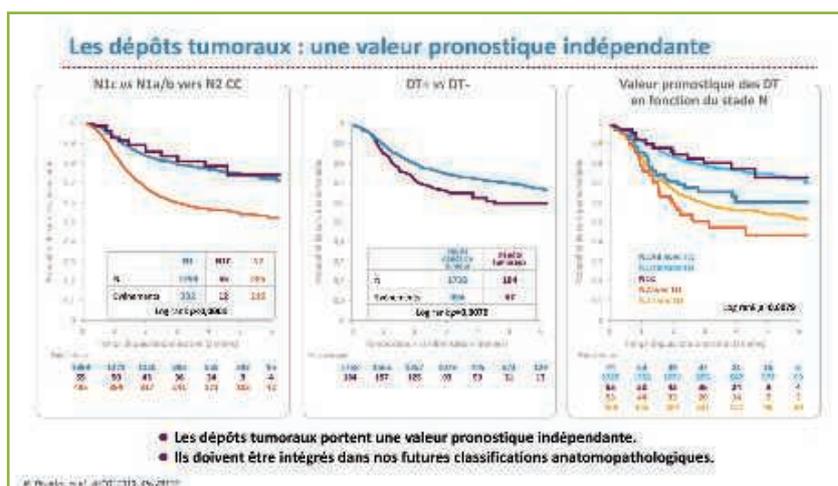
## Les dépôts tumoraux en cas de cancer colique de stade III : un marqueur de mauvais pronostic sous-estimé !

JF Delattre et al., ASCO 2019, Abs #3519

Les dépôts tumoraux sont des amas de cellules tumorales dans le tissu pericollique (rectal) ou dans le méso sans structure ganglionnaire identifiable.

Ils sont classés pN1c dans la dernière classification TNM s'il n'y a pas de ganglion métastatique mais ne sont plus pris en compte en cas de ganglion métastatique (la tumeur étant alors classée, pN1a/b ou pN2). Leur valeur pronostique a été évaluée à partir des blocs tumoraux des patients inclus dans l'étude IDEA France.

Tous les comptes rendus anatomopathologiques des patients inclus ont été analysés de façon rétrospective et une corrélation avec la survie sans rechute ainsi qu'une analyse multivariée ont été réalisées. Des dépôts tumoraux ont été retrouvés chez 9,5 % des patients, 40 % des cas associés à un pN1a/b, 30 % pN1c et 30 % pN2. En analyse



multivariée, il s'agissait bien d'un facteur indépendant de rechute (HR 1,36,  $p = 0,02$ ) et leur présence aggravait le pronostic des pN1a/b comme celui des pN2 (illustration). Une des solutions pourrait être de les intégrer dans le compte des ganglions dans nos CR anatomopathologiques pour reclasser certains patients de pN1 à pN2.

En conclusion, la présence de dépôts tumoraux est un facteur indépendant de mauvais pronostic dans les cancers coliques de stade III et ne doit pas être négligée. Une révision de la classification TNM pour les prendre en compte doit être proposée.

## ADN tumoral circulant (ADNtc) après résection d'un cancer colique : une forte valeur pronostique !

J. Tie et al., ASCO 2019, Abs #3518

L'équipe australienne de J. Tie a de nouveau communiqué ses travaux sur l'ADNtc en poolant trois cohortes de patients opérés de CCR et pour lesquels un prélèvement à la recherche d'ADNtc avait été réalisé en post-opératoire.

Sur les 485 patients opérés (tumeurs stade II ou III) un ADNtc a été retrouvé dans 12 % des cas (et ce, qu'il soit prélevé plus ou moins précocement entre 4-6 ou 8-10 semaines post-opératoires).

Sa présence était associée au statut pN (8,7 versus 32 % pour pN0 versus pN2,  $p < 0,001$ ) et constituait un facteur indépendant de mortalité en analyse multivariée. Ceci persistait que les patients aient reçu ou non un traitement adjuvant.

Il était enfin détecté en post-opératoire chez 15 % des patients développant ultérieurement une re-

chute locale, 45 % de ceux avec rechutes à distance et 50 % de ceux avec rechutes mixtes.

Le MAF (*Mutation Allele Fraction*) était calculé en cas d'ADNtc positif et avec un *cut-off* de 0,046 était discriminant pour la survie sans rechute (avec ou sans CT adjuvante) dans le sens d'une meilleure survie en cas de MAF faible

Il n'était pas présenté de données sur un éventuel deuxième prélèvement (éventuellement après CT adjuvante).

En pratique, ces nouvelles données confirment l'intérêt d'une recherche d'ADNtc après résection d'un cancer colique, afin d'isoler des populations à risque de rechute, sans toutefois être exhaustif. De nouveaux essais thérapeutiques adjuvants dans ces populations devraient bientôt démarrer.

# Traitement adjuvant des cancers coliques

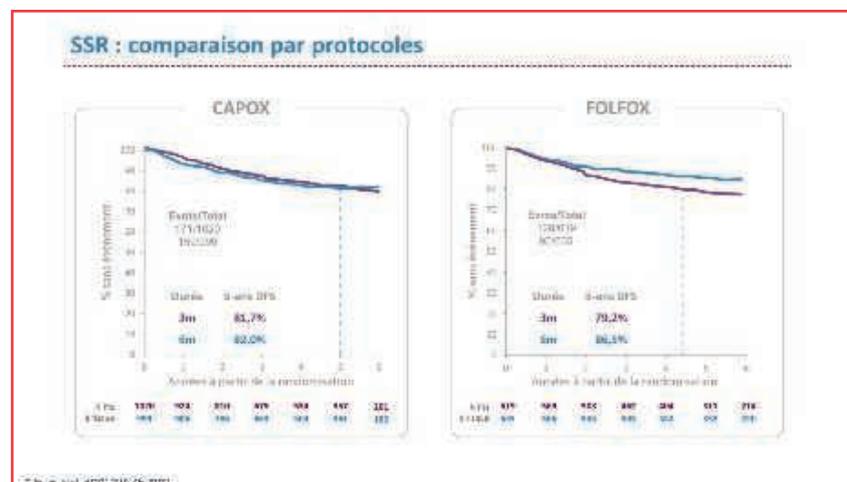
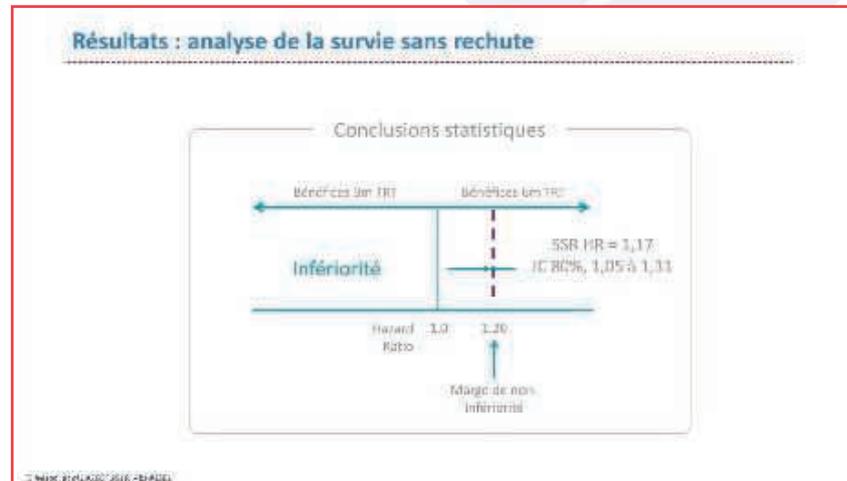
## IDEA : résultats de l'étude grecque et analyse du sous-groupe des stades II à haut risque

J. Souglakos et al., ASCO 2019, Abs #3500

Après la présentation en plénière il y a deux ans des résultats de l'étude IDEA, deux nouvelles communications orales dérivées de ce travail étaient au programme ce jour.

L'étude grecque du HORG (J. Souglakos et al., ASCO 2019, Abs #3500) était donc une des six études du consortium IDEA. Elle a randomisé 1120 patients entre 3 mois et 6 mois de chimiothérapie adjuvante (FOLFOX ou CAPOX au choix de l'investigateur) pour des cancers du côlon stade II à haut risque (n = 412) et stade III (n = 708). Les résultats étaient globalement similaires à ceux de l'étude IDEA dans son ensemble, avec des chiffres de survie légèrement meilleurs avec le CAPOX que pour le FOLFOX (sans comparaison possible) mais finalement une survie sans rechute à 3 ans de 77,2 % dans le bras 3 mois *versus* 77,9 % dans le bras 6 mois (HR 1,05, [0,61-1,55]).

Le deuxième travail présenté (T. Iveson et al., ASCO 2019, Abs #3501) était une analyse des patients opérés avec stade II à haut risque qui étaient inclus dans 4 des 6 études du consortium IDEA (mais pas en France). La définition du stade II à haut risque paraissait un peu large avec au moins un critère parmi ceux-ci : T4, peu différencié, curage insuffisant (<12 ou 10 selon les pays) occlusif, perforé, EVN ou EPN. Cet ensemble très hétérogène selon les pays représentait une cohorte de 3273 patients dont 1254 traités par FOL-



FOX et 2019 par CAPOX. Le suivi médian était de 60 mois.

Le résultat global est que la non-infériorité ne peut être démontrée du 3 mois face au 6 mois dans cette population : SSR à 3 ans 80,7 *versus* 83,9 % (HR 1,17, p = 0,38). Comme attendu, les résultats des patients traités 3 mois sont meilleurs pour ceux traités par CAPOX avec des chiffres de SSR à 3 ans comparables (3 mois *versus* 6 mois : 81,7 *versus* 82 %) mais le bras FOLFOX 6 mois est celui qui donne les meilleurs ré-

sultats (3 mois *versus* 6 mois : 79,2 *versus* 86,5 %).

Au final, si l'étude grecque ne modifie pas nos habitudes de prescription pour les stades III, le débat n'est pas vraiment éclairci pour les stades II à haut risque. Il paraît urgent de mieux définir cette population et dans l'immédiat, chez les patients jugés en RCP comme à risque de rester sur une chimiothérapie par FOLFOX 6 mois, sachant que toutes les études leur accordent un pronostic plus sévère que les stades III.

## Cancer colique localisé : l'ADN tumoral circulant (ADNtc), un outil pronostique et prédictif !

J. Taïeb et al., ESMO 2019, Abs #LBA30 et N. Tarazona et al., ESMO 2019, Abs #L5220

Les travaux de J. Tie ont mis en exergue le rôle pronostique défavorable de la présence d'un ADNtc en post-opératoire de la chirurgie d'un cancer colique (J. Tie et al., Ann. Oncol., 2015 ; Y. Wang et al., JAMA Oncol., 2019) mais ces travaux ne concernaient que des séries rétrospectives. Deux communications orales à l'ESMO 2019 ont démontré de façon prospective l'intérêt de ce nouveau marqueur.

### Julien Taïeb a d'abord présenté les résultats obtenus à partir de l'étude IDEA France (J. Taïeb et al., ESMO 2019, Abs #LBA30).

Sur 2010 patients inclus dans cette phase III randomisée comparant en traitement adjuvant des cancers coliques stades III FOLFOX 3 mois *versus* 6 mois, une analyse d'ADNtc post-opératoire a pu être réalisée chez 805 patients et un ADNtc a été détecté dans 13,5 % des cas.

- La population ADNtc + était plus fréquemment associée avec une tumeur perforée (8 % *versus* 4 %,  $p = 0,047$ ) ou peu différenciée (13,6 % *versus* 7,1 %,  $p = 0,02$ ).

- Il existait une corrélation pronostique négative forte, avec un taux de survie sans rechute à 2 ans de 82 % en cas d'ADNtc négatif *versus* 64 % si positif (HR 1,85,  $p < 0,001$ ). Dans cette étude dont le résultat global différait de l'étude internationale (FOLFOX 6 mois  $> 3$  mois), il existait un impact prédictif négatif du traitement 3 mois si l'ADNtc était positif, surtout en cas de tumeurs à haut risque.

### Dans une étude espagnole prospective de 150 patients, (N. Tarazona et al., ESMO 2019, Abs #L5220)

le taux d'ADNtc post-opératoire positif était de 20 % avec un effet pronostique majeur sur la rechute (HR 8,03,  $p = 0,06$ ). L'originalité principale de cette petite cohorte était la répétition des prélèvements à la recherche d'ADNtc tous les 4 mois en parallèle du suivi classique. Ce monitoring était positif chez 28 % des patients avec 86 % de rechute, et il détectait la rechute en moyenne un an avant le suivi classique (clinique + scanner).

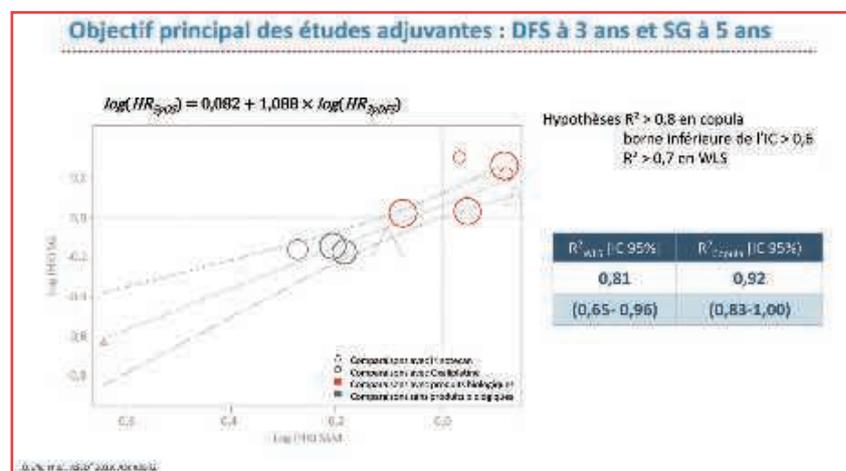
## Quel est le critère de jugement principal le plus pertinent en matière de traitement adjuvant des cancers coliques ?

Q. Shi et al., ASCO 2019, Abs #3502

La large méta-analyse présentée à l'ASCO 2019, visait à savoir si la survie sans récurrence à trois ans était toujours un bon critère de jugement pour évaluer la survie globale à cinq ans en situation adjuvante dans le cancer du côlon non métastatique opérable.

En effet, la validation de la survie sans récurrence à 3 ans pour prédire la survie globale à 5 ans avait été faite à l'époque des études adjuvantes utilisant le 5FU. Depuis, le FOLFOX est devenu un standard thérapeutique.

Les survies après rechute n'ont cessé de s'allonger grâce aux progrès que nous avons fait pour le traitement des cancers du côlon avancé. Il était donc important de tester à nouveau la pertinence de la survie sans récurrence à 3 ans comme marqueur prédictif de la survie globale



à 5 ans. L'étude inclut 8 essais thérapeutiques avec 11 comparaisons entre les bras de traitement. Les études utilisant le 5FU ou la Capécitabine seule étaient exclues.

Les résultats ont montré qu'à l'ère du FOLFOX, la SSR à 3 ans était très bien corrélée à la survie globale à 5 ans et encore mieux corrélée à la SG à 6 ans. Ainsi nous

pourrons garder ce critère de jugement pour nos futurs essais adjuvants dans le cancer colorectal.

Un suivi à long terme des patients inclus dans ces études reste tout de même nécessaire pour bien évaluer la survie globale et le bénéfice à long terme des traitements adjuvants.

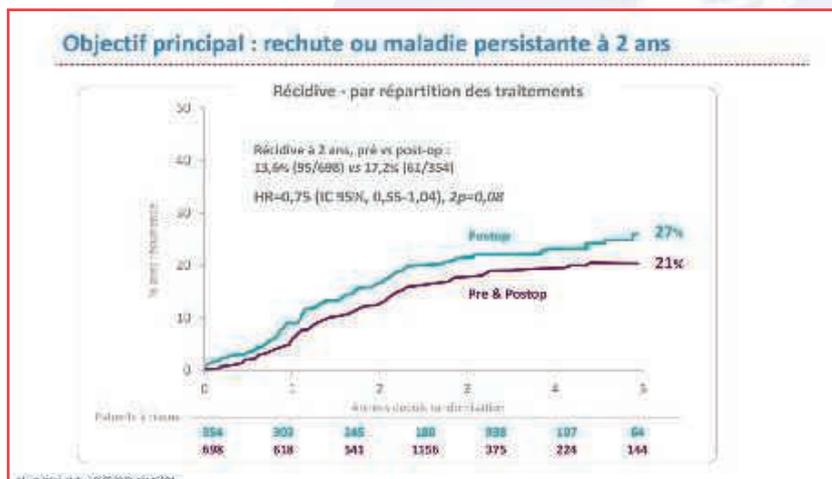
## FOXTROT : un traitement néo-adjuvant des cancers coliques qui pourrait faire bouger les lignes ?

MT Seymour et al., ASCO 2019, Abs #3504

L'étude internationale FoxTROT est la première étude randomisée de phase III réalisée en situation néo-adjuvante dans le cancer du côlon.

Les patients avec tumeur évaluée au scanner cT3-4, N0-2, M0 et sans indication de chirurgie urgente (obstruction, perforation...) ont été randomisés 2 sur 1 entre chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFOX (3 cycles) puis chirurgie puis reprise du protocole de chimiothérapie en adjuvant pour 9 cycles ou chirurgie d'emblée puis chimiothérapie adjuvante par FOLFOX 12 cycles. Les patients avec tumeur RAS sauvage pouvaient être randomisés avec ou sans Panitumumab (résultats en attente). L'utilisation du CAPOX (28 %) au lieu du FOLFOX et la réduction de la durée totale de chimiothérapie de 6 à 3 mois chez les patients âgés ou avec tumeur jugée à bas risque (6 %) étaient laissées à la liberté de l'investigateur. L'objectif principal de l'étude était l'absence de rechute ou de maladie résiduelle à 2 ans.

Entre 2008 et 2016, 1052 patients ont été randomisés. Le traitement néo-adjuvant ne provoquait ni baisse du taux de chirurgie, ni augmentation du taux de complica-



tions ou de la durée moyenne de séjour. Il entraînait en revanche une augmentation significative du taux de résection R0 ( $p = 0,001$ ) et un *downstaging* (4 % de pCR, pN0 60 % versus 48 % et  $pT \leq 2$  ; 16 % versus 6 %,  $p < 0,0001$ ). Malheureusement, l'objectif principal n'était pas atteint avec un taux de rechute ou de maladie persistante de 13,6 % à 2 ans versus 17,2 % (HR 0,75,  $p = 0,08$ ).

Dans le bras contrôle 27 % des patients n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante (contre 4 % dans le bras péri-op) dont 60 % pour cause d'absence d'indication, ce qui pose la question du sur-traitement en cas de chimiothérapie néo-adjuvante.

L'étude est donc négative mais apporte malgré tout des données fiables de faisabilité et de tolérance du traitement péri-opératoire dans le cancer du côlon, avec des résultats de *downstaging* histologique intéressants. Ces résultats sont très similaires à la phase II randomisée française de Mehdi Karoui, ECKINOXE, présentée à l'ESMO 2017 et en cours de publication.

Le traitement néo-adjuvant sans être validé par cette étude peut apparaître comme une option à discuter au cas par cas en RCP dans certaines situations cliniques complexes, et ce sans perte de chance pour le patient.

# Cancers colorectaux métastatiques

## Cancers colorectaux métastatiques BRAF mutés V600E : une trithérapie spécifique adaptée aux dérèglements des voies de signalisation, nouveau standard de deuxième ligne.

S. Kopetz, A. Grothey, R. Yaeger et al., Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl. J Med.*  
J. Taberno et al., ESMO 2019, Abs #LBA32

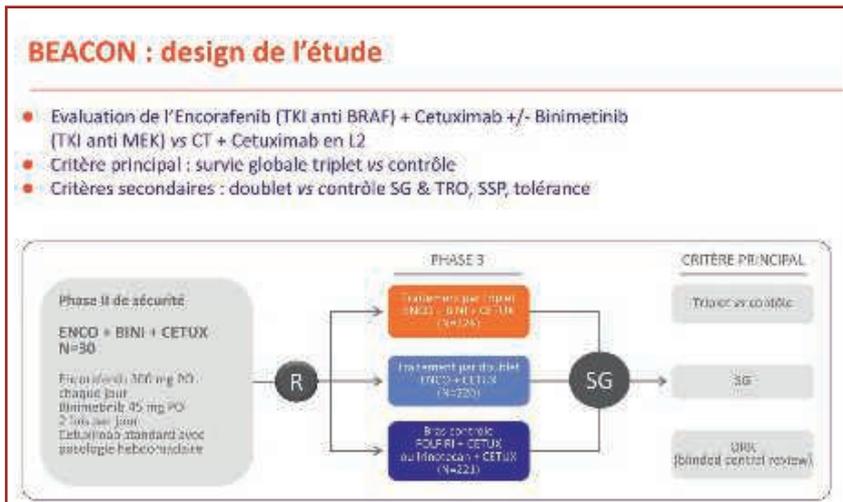
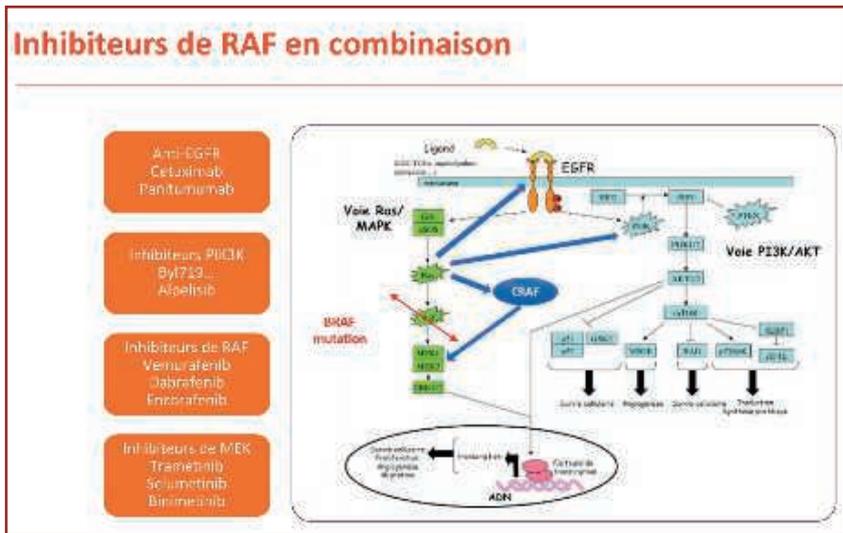
Les cancers colorectaux métastatiques (CCRM) avec mutation BRAFV600E (8-10 % des patients) présentent un pronostic désastreux, lié notamment à une inefficacité des traitements de deuxième ligne.

L'efficacité des anti-BRAF seuls dans le traitement de ce type de CCRM apparaît très limitée, probablement du fait d'un mécanisme de rétrocontrôle EGFR et de compensation par activation de CRAF (activant MEK en aval de BRAF). Ainsi, l'utilisation conjointe d'anti-BRAF avec anti-EGFR et anti-MEK semblait pertinente.

L'étude BEACON, qui vient d'être publiée dans le *New England Journal of medicine* (S. Kopetz, 2019 sept. 30, doi : 10.1056) a été présentée à l'ESMO cette année. Dans ce vaste essai, 665 patients, tous atteints de CCRM avec mutation BRAF V600E et progressifs sous une ou deux lignes de chimiothérapie ont été randomisés entre un bras contrôle (Irinotécan + Cetuximab) et deux bras expérimentaux : triplet avec Encorafenib (anti-BRAF oral), Binimetinib (anti-MEK oral) et Cetuximab ou doublet (Encorafenib et Cetuximab). L'objectif principal était de démontrer la supériorité en survie globale du triplet *versus* le bras contrôle.

Les principaux résultats montrent que :

- la triple association est significativement plus efficace que la chimiothérapie avec une survie globale et un taux de réponses (co-objectifs primaires) respectivement de 9 mois *versus* 5,4 mois [HR : 0,52, p < 0,0001] et de 26 % *versus* 2 % (p < 0,0001) ;



vement de 9 mois *versus* 5,4 mois [HR : 0,52, p < 0,0001] et de 26 % *versus* 2 % (p < 0,0001) ;

- la double association (objectif secondaire) est également significativement plus efficace que la chimiothérapie avec une survie globale à 8,4 mois et un taux de réponse de 20 % ;
- les effets indésirables observés étaient comparables à ceux des

essais menés avec chacune des associations. Des effets indésirables de grade  $\geq 3$  ont été observés chez 58 % des patients recevant la triple association, 50 % des patients recevant la double association et 61 % des patients du bras contrôle ;

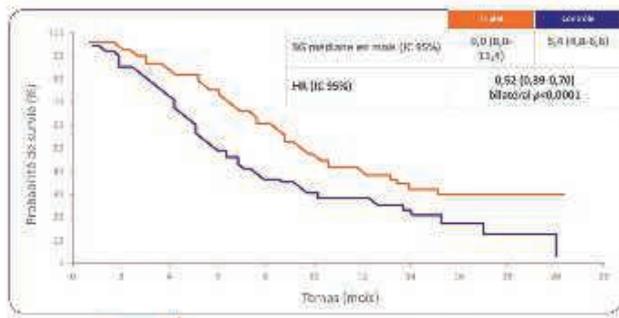
- enfin, sur le plan des études de qualité de vie, le triplet comme le doublet permettaient d'allonger de plusieurs mois la durée de

vie sans dégradation des indices (scores QLQc30 et FACT-C).

Notons que le design de cette étude ne permettait pas de comparer directement la triple et la double association, qui apparaissent toutes deux supérieures à la chimiothérapie, avec des résultats bruts un peu plus favorables pour le triplet mais une toxicité un peu plus marquée. Il est intéressant de noter que si pour la comparaison triplet *versus* doublet, le suivi médian de tous les patients est court (7,8 mois), quand on s'intéresse aux 331 premiers patients où le suivi est de 12,5 mois, la différence de survie entre les bras tend à se creuser en faveur du triplet (9,5 mois *versus* 8,3 : HR 0,74 (0,53-1,04)).

### BEACON : objectif principal SG triplet vs contrôle

● Critère principal – survie globale : triplet vs contrôle (tous les patients randomisés)



Etude positive sur son critère principal

Au vu de ces résultats nettement favorables dans ce sous-groupe de patients au pronostic particulièrement grave, l'association Encorafenib +

Cetuximab +/- Binimetinib devrait donc rapidement devenir un nouveau standard de deuxième ligne.

## Étude VISNU : FOLFOXIRI-Bevacizumab *versus* FOLFOX-Bevacizumab en première ligne chez des patients atteints de CCRM avec cellules tumorales circulantes détectables

J. Sastre et al., ASCO 2019, Abs #3507

La détection de cellules tumorales circulantes (avec un seuil  $\geq 3$ ) est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic dans le CCRM. L'utilisation d'une chimiothérapie renforcée type FOLFOXIRI-Bevacizumab pourrait améliorer les résultats dans cette population et a donc été évaluée dans un essai de phase III espagnol face à une chimiothérapie standard par FOLFOX-Bevacizumab.

L'objectif principal de l'essai était la survie sans progression. Les patients étaient sélectionnés avec un âge < 70 ans, un OMS 0-1 et stratifiés sur le statut RAS et le nombre de sites métastatiques.

À partir d'une population *screennée* de plus de 1200 patients atteints de CCRM non traités, 487 patients présentaient plus de 3 CTC (40 % de l'effectif) dont 349 ont pu être inclus.

L'étude est positive sur son objectif principal avec une médiane de SSP qui passe de 9,3 à 12,4 mois (HR 0,64,  $p = 0,0004$ ). Le taux de réponse et la

### Objectif principal : survie sans progression



survie globale avaient une tendance non significative à l'amélioration (52 *versus* 59 %, 17,6 *versus* 22,3 mois). Les facteurs de bon pronostic était le caractère non muté RAS/BRAF et le siège colique gauche. En termes de toxicité, on notera l'excès de toxicité dans le bras trichimio avec en particulier, 21 % de diarrhée grade 3-4 et 9 % de neutropénie fébrile.

Au final, il s'agit du troisième essai randomisé de phase III positif avec le schéma FOLFOXIRI-Bevacizumab,

avec des résultats de PFS et de toxicité très similaires à TRIBE 1 et 2. Cette abondance de données devrait contribuer à renforcer ce schéma comme un standard thérapeutique en L1. Si le caractère pronostique défavorable des patients avec CTC détectable reste évident, la pertinence de la technique demeure sujette à caution, le développement actuel se faisant plutôt vers le ADNtc, technique semblant plus sensible et moins coûteuse.



## TRIBE 2 : OPTIMOX puissance TRIPLE ?

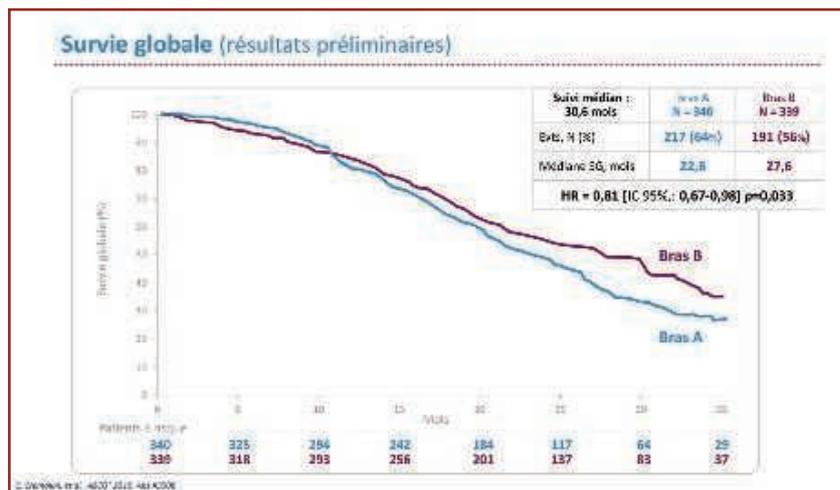
C. Cremolini et al., ASCO 2019, Abs #3508

La supériorité du FOLFOXIRI-Bevacizumab sur le FOLFIRI-Bevacizumab en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques a été démontrée par l'étude TRIBE (F. Loupakis, N Engl J Med, 2014 ; C. Cremolini, Lancet Oncol., 2015).

TRIBE 2, déjà présenté à l'ESMO 2018, a comparé le même schéma mais avec une optimisation (induction maximum 8 cycles puis entretien par LV5Fu2 Bevacizumab avec réintroduction du FOLFOXIRI-Bevacizumab à progression) à un traitement séquentiel avec en première ligne FOLFOX Bevacizumab (induction puis entretien) puis à progression FOLFIRI-Bevacizumab (*idem*). L'objectif principal de l'essai était la PFS2 (temps jusqu'à échec de la stratégie).

La population randomisée, composée de 679 patients avec CCRM en L1, était caractérisée par son mauvais pronostic global (65 % de tumeurs RAS muté, 10 % de BRAF muté, 38 % de cancer colique droit) soit au total 80 % de patient présentant un de ces trois critères considérés comme défavorables.

L'étude était déjà positive sur son critère principal : PFS 2 = 19,1 mois *versus* 17,5 mois (HR 0,74,  $p < 0,001$ ),



avec une supériorité en L1 du bras trichimio sur le bras bichimio sur tous les critères : taux de réponse, PFS1.

La communication d'aujourd'hui a précisé les taux de résection secondaire en première ligne qui sont en faveur du bras expérimental (17 % *versus* 12 %,  $p = 0,047$  et pour les MH exclusives 38 *versus* 28 %, NS). Elle a également porté sur la survie globale qui passe de 22,6 à 27,6 mois (résultats préliminaires, HR 0,81,  $p = 0,03$ ) avec une survie sans progression en deuxième ligne par protocole en faveur du bras trichimio.

Le profil de toxicité, plus importante en L1 et en L2 dans le bras

expérimental était classique mais rappelons que les patients étaient sélectionnés (85 % OMS 0, et OMS 0 obligatoire si âge compris entre 70 et 75 ans).

Au final, TRIBE 2 conforte les résultats de TRIBE. L'association trichimio-Bevacizumab augmente tous les critères d'efficacité (SG, SSP, taux de réponse) dans une population de mauvais pronostic. Cette nouvelle étude paraît plus pragmatique et facile à reproduire en pratique quotidienne pour nos patients. Une stratégie induction-entretien – réintroduction apparaît une nouvelle fois comme à privilégier.

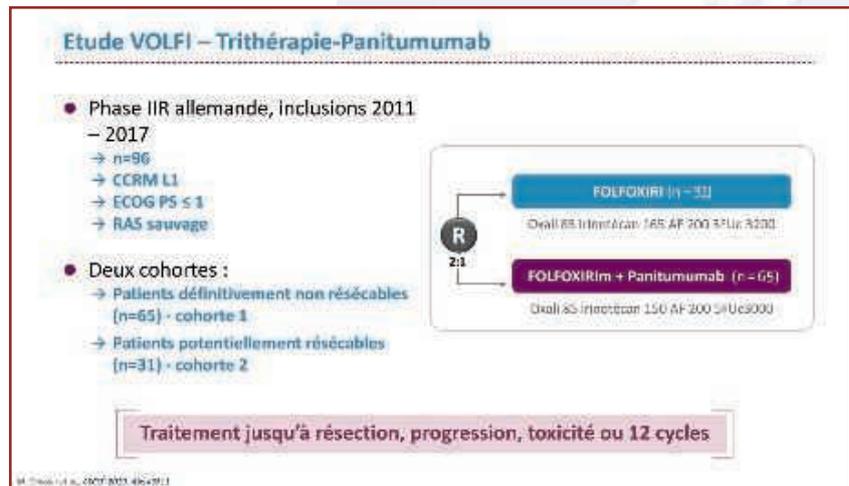
## Cancer colorectal métastatique avec RAS sauvage : trithérapie + Panitumumab, résultats finaux de l'étude VOLFI

M. Geissler et al., ASCO 2019, Abs #3511

Cette étude testait une triple chimiothérapie plus ou moins Panitumumab en première ligne des CCRM Ras sauvage.

Les résultats déjà présentés antérieurement montraient une très nette amélioration du taux de réponse dans tous les sous-groupes de population grâce à l'ajout du Panitumumab à la triple chimiothérapie. De même l'ajout du Panitumumab permettait d'augmenter le taux de résection des métastases. Malheureusement, la survie sans progression rapportée lors des précédents congrès n'était pas différente entre les deux bras.

Aujourd'hui, les résultats de survie globale ont été communiqués et on notait une amélioration de la survie globale dans le bras triple chimiothérapie + Panitumumab sans que la différence n'atteigne la significati-



tivité (HR : 0,61 ; médianes de survie globale 35,7 mois *versus* 29,8 mois). Les patients ayant une tumeur primitive localisée à droite et/ou BRAF muté n'avaient pas de meilleures survies par l'ajout du Panitumumab.

Il faut rappeler que cette étude n'était pas dimensionnée pour étudier la survie globale.

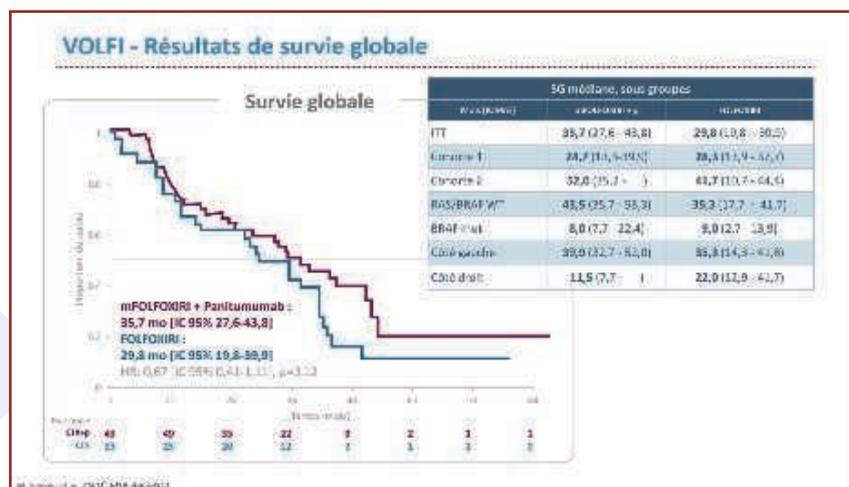
Ces résultats en demi-teinte semblent malgré tout montrer une amélioration du devenir des patients grâce à l'ajout du Panitumumab à une triple chimiothérapie mais l'effectif réduit de cette étude nous laisse un peu sur notre faim pour pouvoir conclure.

## Comment rendre les CCRM MSS sensibles à l'immunothérapie ?

E. Xueyu et al., ASCO 2019, Abs #3512 et AR Parikh et al., ASCO 2019, Abs #3514

La problématique principale de l'immunothérapie dans le CCRM est pour le moment son efficacité limitée aux tumeurs MSI. Différentes approches sont envisagées pour élargir le spectre d'efficacité dont les traitements combinés.

1) L'étude canadienne CO26 (E. Xueyu et al., ASCO 2019, Abs #3512) visait à évaluer une double inhibition PDL1 et CTLA-4 face à des soins palliatifs seuls en dernière ligne chez des patients atteints de CCRM. Il s'agissait d'une phase II randomisée 2/1 Durvalumab (1 500 mg tous les 28 jours)



et Tremelimumab (75 mg *idem*). L'objectif principal était la survie sans progression. Entre 8/2016 et 6/2017 180 patients ont été in-

clus, en bon état général (OMS 0-1) résistants à tous les traitements disponibles, moins de 2 % des patients étaient MSI.

La survie globale a été augmentée dans le bras expérimental passant de 4,1 mois à 6,6 mois (HR 0,7 p = 0,03). La charge mutationnelle élevée avait une valeur pronostique défavorable mais était prédictive d'une meilleure réponse au traitement.

Cette étude montre pour la première fois un signal d'efficacité de l'immunothérapie chez des patients atteints de CCRM MSS, elle sera à confirmer en phase III.

2) Une deuxième phase II (AR Parikh et al., ASCO 2019, Abs #3514) de plus petite taille a évalué une radiothérapie couplée à une immunothérapie dont l'effet pourrait être potentialisé par l'effet abscopal de la radiothérapie.

Au final, 40 patients ont été inclus, tous atteints de CCRM MSS et au minimum en deuxième ligne (en médiane 4 lignes minimum). Ils recevaient une association Nivolumab-Ipilimumab associée à une

radiothérapie de trois fractions de 8 Gy sur une lésion cible à partir du deuxième cycle d'immunothérapie. Le taux de réponse était de 10 %, avec 25 % de taux de contrôle de la maladie (15 % et 37 % en mITT). Une analyse est en cours sur les biopsies tumorales réalisées durant le traitement (en pré et post-radiothérapie).

## Cancer colorectal métastatique HER2 positif : un double blocage anti-EGFR, une ultime chance à ne pas laisser filer

A. Sartore-Bianchi et al., ESMO 2019, Abs #LBA35 et Y. Nakamura et al., ESMO 2019, Abs #526PDet, JH Strickler et al., ESMO 2019, Abs #527PD

En 2016, la publication de l'étude HERACLES montrait que 5 % des patients atteints de CCRM KRAS sauvage présentaient sur leur tumeur un profil HER2+ (3+ en IHC ou 2+ et FISH+). Chez ces patients, l'utilisation conjointe d'un anticorps monoclonal anti HER2 (Trastuzumab) et d'un TKI anti-EGFR (Apatinib) permettait chez des patients lourdement prétraités, et tous exposés aux anti-EGFR, un taux de réponse de 30 % (A. Sartore-Bianchi, Lancet Oncol., 2016). Plusieurs études ont voulu se pencher de nouveau sur ce sous-groupe de patients et évaluer de nouvelles combinaisons thérapeutiques, visant toutes à un blocage combiné de la voie anti-EGFR.

### Tout d'abord, la même équipe italienne a communiqué les premiers résultats d'HERACLES B

(A. Sartore-Bianchi et al., ESMO 2019, Abs #LBA35). Dans cette phase II, les patients sélectionnés HER2+ recevaient une association intraveineuse de Pertuzumab (anticorps inhibant la dimérisation du récepteur HER2) et de T-DM1 (molécule combinant Trastuzumab et Emtasine, agent cytotoxique). 30 patients ont été inclus, avec en médiane 3 lignes de traitement préalables, avec un taux de réponse de 10 % rendant l'étude négative. Toutefois, chez les patients HER2 3+ les résultats étaient meilleurs (médiane SSP 5,7 mois versus 4,7 mois).

**L'étude japonaise TRIUMPH** (Y. Nakamura et al., ESMO 2019, Abs #526PD) utilisait elle une combinaison Pertuzumab-Trastuzumab. L'originalité de l'étude était de vérifier en ADNtc le caractère toujours RAS sauvage des patients (tous prétraités par anti-EGFR). Si c'était le cas (14 patients sur 17) le taux de réponse atteignait les 54 % et la médiane de SSP 5,6 mois (0 % et 1,4 mois chez les 3 RAS mutés en ADNtc).

### Enfin, la phase II américaine MONTAINEER

(JH Strickler et al., ESMO 2019, Abs #527PD) s'intéressait elle à un traitement Trastuzumab-Ticatinib (TKI anti-EGFR en prise orale). Les résultats étaient prometteurs avec un taux de réponse de 52 % et une médiane de survie globale de 18 mois mais il semblerait que les 23 patients n'avaient pas tous été exposés aux anti-EGFR !

Au final, le mérite principal de ces trois communications est de nous rappeler l'existence de sous-groupe de patients RAS sauvage HER2+. Il paraît fondamental de disposer de cette donnée moléculaire lors de la prise en charge de nos malades, d'autant que son obtention est simple puisque reposant sur un test immunohistochimique !



# Chirurgie du cancer colorectal

Deux études chirurgicales ont été présentées ce jour à l'ASCO 2019.

## Chirurgie du cancer colorectal localisé : intérêt du « No touch »

Y. Takii et al., ASCO, Abs #3515

Une étude chirurgicale japonaise a voulu étudier un dogme non remis en cause depuis soixante ans, celui de la chirurgie « No touch » consistant à ligaturer en premier les vaisseaux pour éviter une dissémination tumorale éventuelle avant la résection d'un cancer colorectal. Cette procédure n'avait jamais été comparée à une chirurgie dite conventionnelle dans la chirurgie carcinologique colique.

Avec comme objectif principal, la survie sans rechute, 853 patients ont été randomisés avant chirurgie d'un

adénocarcinome colique. Aucune différence de survie n'était enregistrée ni en survie sans rechute (à 5 ans, conventionnelle 73,3 % versus 71,5 % pour « No touch »), ni en survie globale (à 5 ans, 90,5 % versus 89,5 %). Il n'y avait pas de différence non plus sur les résultats anatomopathologiques.

Cette vaste étude laisse donc perplexe l'oncologue non chirurgien et sera à soumettre à nos collègues des blocs opératoires. À noter toutefois qu'elle ne s'adressait qu'à la chirurgie par laparotomie, les procédures coelioscopiques étant exclues.

## Métastases hépatiques d'origine colorectale : résection par coelioscopie ou laparoscopie

AA Fretland et al., ASCO 2019, Abs #351

Et justement, les résultats d'une étude norvégienne comparant, dans la chirurgie des métastases hépatiques d'origine colorectale, la coelioscopie à la laparotomie ont été communiqués dans le même temps.

L'objectif principal était la morbidité à 30 jours et l'objectif secondaire, la survie globale. Au total, 280 patients ont été randomisés, d'âge médian 65 ans et en bon état général (PS 0 > 82 %) et avec une maladie limitée (nombre médian de MH 1,5, ACE médian 4).

Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale (à 5 ans, 56 % coelioscopie versus 57 % laparoscopie) ou de survie sans rechute (à 5 ans, 29 % versus 31 %). Il existait en revanche, une réduction significative de la morbidité à 30 jours qui passait de 31 à 19 % ( $p = 0,021$ ), avec une même qualité carcinologique (taux de R0 93 %) et le même coût (environ 15 000 \$).

La chirurgie coelioscopique des métastases hépatiques limitées apparaît donc sûre, moins morbide et carcinologiquement validée.

# Traitement adjuvant des cancers du pancréas

## Le FOLFIRINOX reste le standard incontesté : échec de l'étude APACT

A. Tempero, ASCO 2019, Abs #4000

L'année dernière, l'étude PRODIGE 24 avait été le point fort de l'ASCO en oncologie digestive validant le FOLFIRINOX modifié x 6 mois (versus Gemcitabine) comme standard incontestable du traitement adjuvant des cancers du pancréas (Conroy et al., NEJM 2018).

Cette année, ce sont les résultats de l'étude APACT qui ont été présentés. Sur la base de la supériorité de l'association Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (gem-NabP) en situation métastatique, cette étude de phase III a évalué l'efficacité de Gemcitabine + Nab-Paclitaxel versus

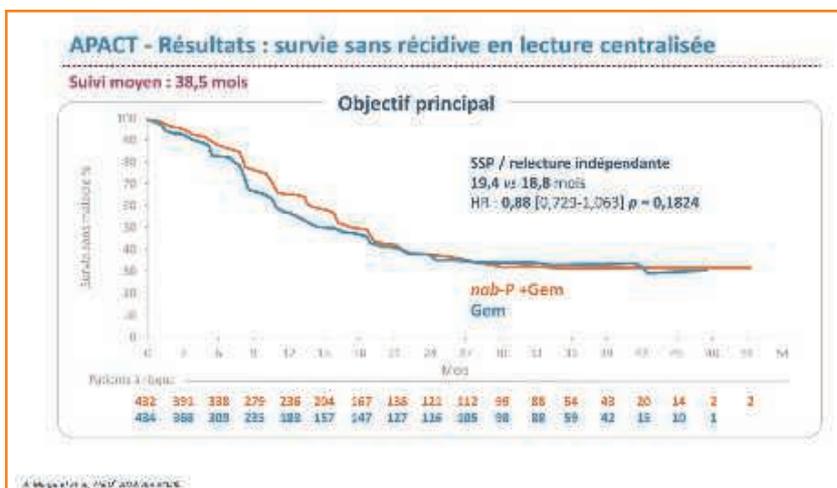
Gemcitabine après résection R0/R1 du cancer du pancréas localisé stade II-III (avec CA19-9 post-op < 100U/mL). L'objectif primaire était la survie sans récurrence... selon relecture centralisée.

866 patients, d'âge moyen 64 ans, ont été randomisés (72 % ayant un stade pN+).

L'étude est négative, la différence en survie sans progression selon la relecture n'étant pas significative : 19,4 versus 18,8 mois... alors que la différence en SSP selon les investigateurs était significativement en faveur du bras Gemcitabine + Nab-Paclitaxel : 16,6 versus 13,7 mois, (HR : 0,82 ; p = 0,0168) ainsi que la survie globale 40,5 versus 36,2 mois (HR : 0,82 ; p = 0,045).

La toxicité était bien sûr majorée dans le bras Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (86 % versus 68 % de toxicités de grade 3) avec un taux de neuropathie ≥ 3 atteignant 15 % (versus 0) et d'asthénie de 10 %...

Au total, le FOLFIRINOX reste incontestablement le standard (rappelons-en les résultats : 21,6 versus



12,8 mois en SSR). La proposition des auteurs de retenir le schéma Gemcitabine + Nab-Paclitaxel comme option chez les patients qui ne pourraient pas recevoir du FOLFIRINOX nous semble peu applicable car, au vu du profil de toxicité du Gemcitabine + Nab-Paclitaxel, ces mêmes patients semblent également peu éligibles à ce schéma...

## Cancers du pancréas localement avancés

### Quel intérêt à une chimiothérapie d'induction en vue d'une résection secondaire ? Résultats de l'étude NEOLAP - AIO-PAK-0113 Trial

V. Kunzmann et al., ESMO 2019, Abs #6710

Cette étude de phase II visait à évaluer chez les patients avec un cancer du pancréas localement avancé une chimiothérapie d'induction par deux cycles de Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (GEMNAB) suivi par soit deux nouveaux cycles de GEMNAB ou 4 cycles de FOLFIRINOX. Les patients étaient randomisés après les deux cycles de GEMNAB. L'objectif principal était le taux de résection secondaire et une laparotomie exploratrice était systématiquement planifiée chez les patients avec une maladie contrôlée à l'issue des 4 mois de traitement d'induction. En cas de résection R0/R1, les patients recevaient 3 cycles de GEMNAB en adjuvant.

168 patients ont été inclus dans cette étude, 165 patients ont débuté le traitement prévu, et 130 patients ont été randomisés après les deux cycles de GEMNAB. 40 des 64 (62,5 %) patients du bras GEMNAB et 42 des 66 (63,6 %) du bras FOLFIRINOX ont eu une laparotomie exploratrice.

Parmi les patients ayant débuté la chimiothérapie après randomisation (n = 112), les taux de résection R0/R1 secondaire étaient de 30,6 % (19/62) dans le bras GEMNAB et 45 % (27/60) dans le bras FOLFIRINOX (p = 0,135). Au total, le taux de résection secondaire était de 27,8 % (46/165).

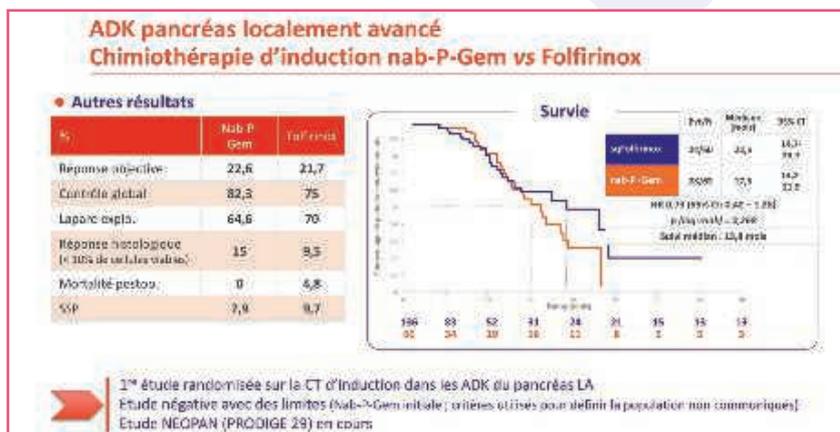
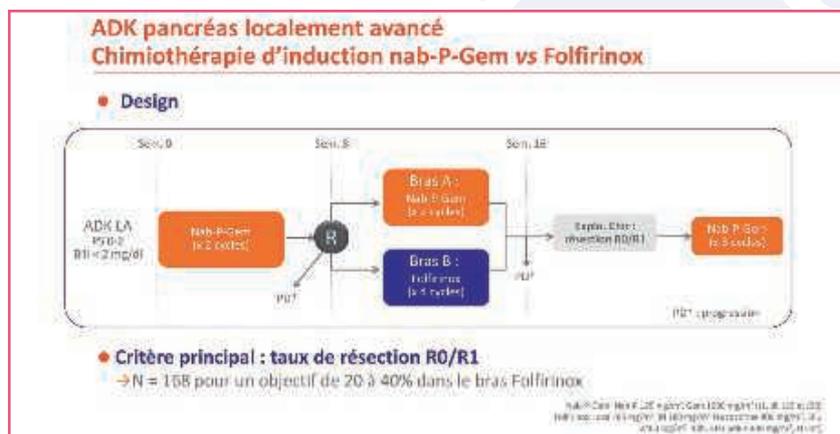
Après une médiane de suivi de 13,8 mois :

- la survie globale était de 17,2 mois pour les patients du bras GEMNAB et de 22,5 mois pour ceux du bras FOLFIRINOX (HR = 0,73 ; p = 0,268) ;
- les patients ayant eu une résection secondaire avaient une survie significativement plus longue que ceux non opérés (27,4 versus 14,2 mois ; HR = 0,45 ; p = 0,0035) ; la survie globale des 165 patients était de 17,2 mois.

En conclusion, les résultats de cette étude valident la faisabilité de cette stratégie.

**Le bras GEMNAB puis FOLFIRINOX semble supérieur au bras GEMNAB seul, sans différence significative pour le taux de résection secondaire.**

Plusieurs données sont manquantes pour pouvoir interpréter correctement les résultats (IRM hépatique au diagnostic, détail des atteintes vasculaires initiales et à chaque évaluation, détail des réponses observées), notamment en raison du taux de résection secondaire (27,8 %) qui apparaît élevé pour des cancers localement avancés. De plus, bien qu'immaturation en raison d'une médiane de survie globale se rapproche de celle de l'essai LAP07 et ce malgré l'utilisation de protocoles de chimiothérapie plus récents et un taux de résection très élevé. Des données complémentaires et un suivi plus long sont nécessaires avant toute conclusion définitive.



## Quel intérêt de la combinaison Gemcitabine + Nab-Paclitaxel ?

### Résultats de l'étude GAP du GISCAD

S. Cascinu et al., ESMO 2019, 673PD

Cette étude de phase II randomisée – deuxième étude après l'étude APAct – a comparé la combinaison Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (GEMNAB) à la Gemcitabine seule (GEM) chez les patients avec un cancer localement avancé du pancréas.

124 patients ont été inclus et randomisés, 63 dans le bras GEMNAB et 61 dans le bras GEM. L'objectif principal était le taux de progression après 3 cycles.

- Les taux de réponse et de contrôle de la maladie étaient de 27,0 % et 73,0 % dans le bras GEMNAB et de 5,3 % et 52,5 % dans le bras GEM, respectivement.
- Le taux de progression après 3 cycles était de 25,4 % dans le bras GEMNAB et de 45,6 % dans le bras GEM ( $p < 0,001$ ).

- Après une médiane de suivi non rapportée mais semblant relativement courte, les survies sans progression et globale étaient en faveur du bras GEMNAB.

**En conclusion, le GEMNAB semble supérieur à la GEM chez les patients avec un cancer localement avancé mais les données présentées sont incomplètes et préliminaires :** quel était le rythme des évaluations tumorales ? une IRM hépatique était-elle réalisée au diagnostic ?

Les médianes de survie sans progression et de survie globale des deux bras étaient de l'ordre de 6-7 mois et 11-12 mois, respectivement, résultats nettement moins bons que ceux rapportés dans l'essai LAP07 et qui se rapprochent plus des résultats obtenus chez les patients métastatiques.

# Cancers du pancréas métastatiques

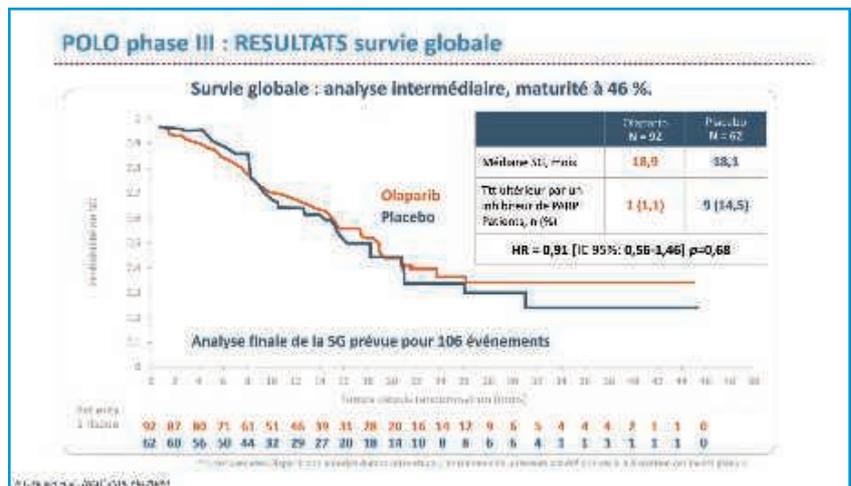
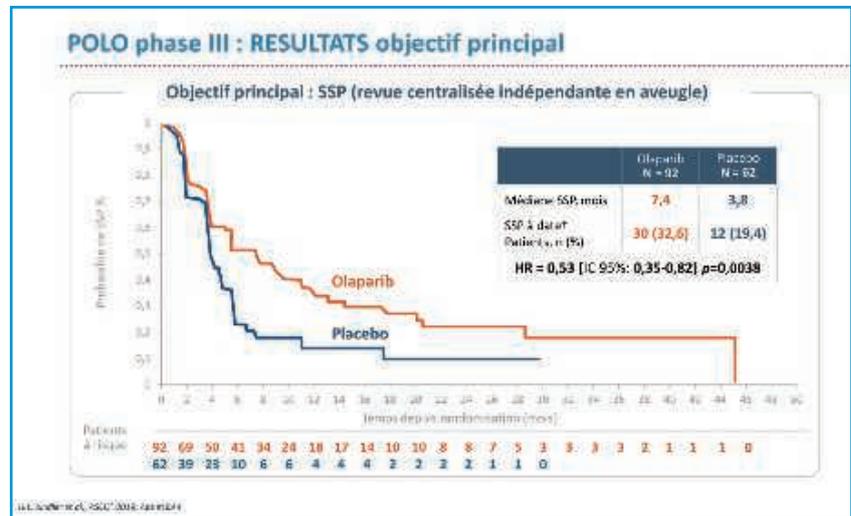
Une première thérapie ciblée dans les cancers du pancréas métastatique avec mutation germinale de BRCA, et les honneurs de la session plénière à l'Olaparib !

HL Kindler et al., ASCO 2019, LBA4

Les inhibiteurs de PARP (PARPi), tel l'Olaparib, ont déjà fait leur preuve dans le traitement du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine (en traitement relais de la chimiothérapie pour rechute mais également, dans un second temps, en relais d'une première ligne), puis dans le cancer du sein, essentiellement chez les patients avec un défaut de réparation de l'ADN par mutation BRCA.

En effet, les PARP (Poly- (ADP-ribose) polymérase) et BRCA (1 ou 2) sont des enzymes de réparation des lésions de l'ADN, respectivement impliquées dans deux grandes voies de réparation : BER (*Base Excision Repair*, pour des lésions simple brin) et HR (*Recombinaison Homologue*, pour des lésions double brin). Ces deux voies sont complémentaires : si l'une est déficiente, le relais est pris par l'autre voie et la cellule reste viable. L'inefficacité des deux voies, en revanche, laisse peu de chances à la cellule tumorale de réparer son ADN (lésé par les sels de platine) et induit l'apoptose.

Dans moins de 10 % des cas, les cancers du pancréas se développent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition : mutations de CDKN2A, STK11, MMR... et BRCA (environ 5 %). L'étude POLO, à l'instar des études SOLO réalisées dans le cancer de l'ovaire, est une étude internationale de phase III ayant testé en double aveugle, contre placebo, l'efficacité de l'Olaparib en monothérapie



pie (300 mg × 2 jours) chez des patients porteurs d'une mutation germinale BRCA et atteints d'un cancer du pancréas métastatique non progressif après au moins 16 semaines d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.

3351 patients ont été testés permettant l'identification de 247 patients avec mutation germinale BRCA puis la randomisation (3.2) de 151 patients d'âge médian 57 ans (soit 4,5 % de la population initiale).

L'étude est positive avec une amélioration significative de la survie sans progression en relecture centralisée (objectif principal) : 7,4 versus 3,8 mois HR : 0,53 (0,35-0,82) p = 0,038. L'effet bénéfique de l'Olaparib était retrouvé dans tous les sous-groupes étudiés (type de première ligne, réponse ou stabilisation sous L1, mutation BRCA1 ou 2, âge inférieur ou supérieur à 65 ans...).

Le taux de réponse objective était également majoré dans le bras

Olaparib (23,1 *versus* 11,5 %) ainsi que la durée de réponse : 24,9 *versus* 3,7 mois. En revanche, l'analyse intermédiaire de survie (46 % de maturité) ne montrait pas de différence (18,9 *versus* 18,1 mois) ; notons néanmoins qu'environ 15 % des patients du bras placebo (n = 9) avaient reçu de l'Olaparib ultérieurement.

Enfin, l'Olaparib entraînait une toxicité majorée (grade  $\geq 3$  : 39,6 *versus* 23,3 %) avec au premier rang fatigue, nausée et diarrhée.

Au total, cette étude positive ouvre la voie à la prescription d'Olaparib dans le cancer du pancréas métastatique stabilisé ou répondeur à une chimiothérapie de première ligne de type à base de platine (donc le FOLFIRINOX) chez les patients avec mutation germinale BRCA... et à l'organisation de la filière oncogénétique pour assurer cette prise en charge dans les délais compatibles avec l'objectif thérapeutique !

Ne boudons pas notre plaisir de voir une étude largement posi-

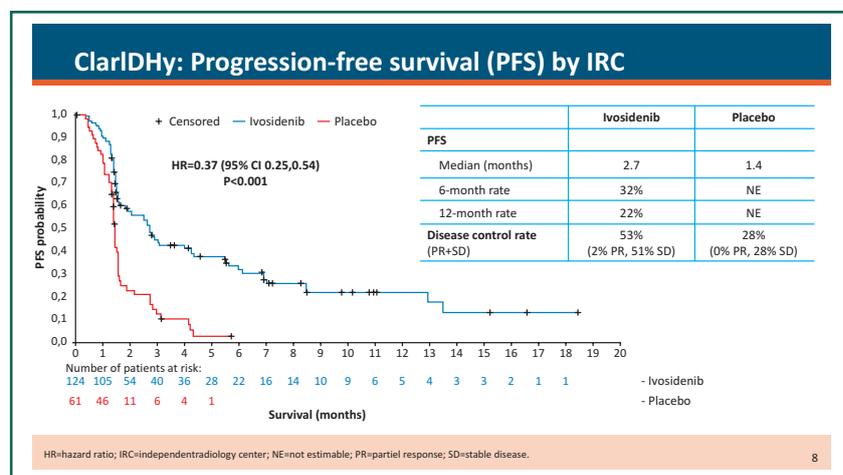
tive avec une thérapie « ciblée » dans le cancer du pancréas mais il faudra probablement pousser la réflexion au-delà de cette bonne nouvelle : doit-on démarrer l'Olaparib dès la 16<sup>e</sup> semaine ou faut-il poursuivre une chimiothérapie de première ligne efficace jusqu'à 6 mois ? La recherche de mutation BRCA pourrait-elle se faire en somatique et avec quel intérêt ? et restons vigilants sur la toxicité et les résultats finaux de survie globale.

## Cholangiocarcinomes avancés

### Une première thérapie ciblée pour une population sélectionnée !

GK Abou-Alfa et al., ESMO 2019, LBA10

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont un groupe hétérogène sur le plan clinique et moléculaire. On connaît plusieurs altérations potentiellement ciblables, et ce premier essai de phase 3 de médecine personnalisée dans les CVB a testé un inhibiteur d'IDH1, une protéine impliquée dans le cycle de Krebs, dont la mutation va provoquer des dérégulations épigénétiques à l'origine d'une perte de différenciation cellulaire.



L'Ivosidenib, inhibiteur d'IDH1, est approuvé par la FDA pour les LAM IDH1-mutées. Les mutations IDH1 se retrouvent très majoritairement dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques (15 % environ).

Il s'agit d'un essai de phase 3 randomisé contre placebo, en deuxième ligne, avec *cross-over* à la progression. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP). 185 patients ont été inclus. L'étude est clairement positive, avec un *ha-*

*zard ratio* impressionnant à 0,37 (IC 95 % : 0,25-0,54 ; p < 0,001), les médianes de 2,7 mois *versus* 1,4 mois ne témoignant pas de la courbe prolongée de nombreux longs survivants non progressifs dans le bras Ivosidenib. L'analyse de la survie globale est immature, mais indique une tendance forte (HR = 0,69, p = 0,06), qui est confirmée par une analyse statistique qui prend en compte le *cross-over* (avec médianes passant alors de

6 mois à 10,8 mois, p < 0,001). La toxicité semblait modérée, essentiellement avec légère augmentation des effets indésirables digestifs (nausées, diarrhées), de la fatigue et de la toux.

Ces résultats vont certainement aboutir à la mise à disposition de la première thérapie ciblée pour les cholangiocarcinomes ! Il conviendra bientôt de tester tous nos patients pour cette altération, et sans doute d'autres...

## Une autre cible potentielle dans les cholangiocarcinomes : la translocation FGFR-2

A. Vogel et al., ESMO 2019, LBA40

Cette étude a concerné l'autre altération prévalente dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, la translocation FGFR2 (7-15 % des cas). Des résultats précédents avec d'autres inhibiteurs de FGFR2 avaient montré des taux de réponse et des survies sans progression prometteurs. L'altération ayant probablement une valeur pronostique, l'interprétation des données de survie est cependant délicate.

Cette étude confirme les résultats prometteurs des inhibiteurs de FGFR2. 107 patients ont été inclus. On notera que la population semble plus jeune et plus

féminine que l'ensemble des cholangiocarcinomes, ce qui est connu pour cette altération.

Le taux de réponse est de 36 % avec une durée médiane de réponse de 7,5 mois, et un taux de contrôle de 82 %. La médiane de survie sans progression est de 6,9 mois, les données de survie globale sont immatures mais prometteuses avec une médiane de 21,1 mois. La toxicité semble faible, très peu de grade 3, dominée par des hyperphosphatémies asymptomatiques, de la mucite.

On confirme donc le caractère prometteur de cette classe. Plusieurs phases 3 sont en cours.

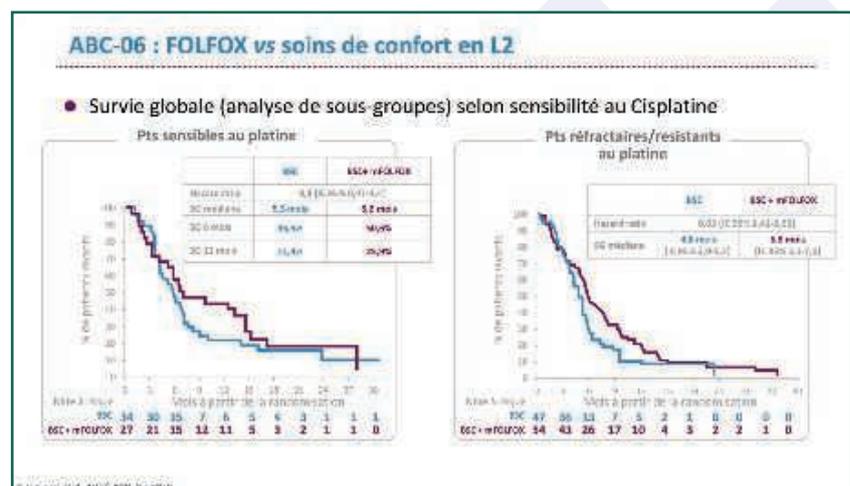
## FOLFOX, enfin un standard en deuxième ligne des cholangiocarcinomes avancés : Essai ABC-06

A. Lamarca et al., ASCO 2019, Abs #4003

Après progression sous Gemcitabine + Cisplatine (GEMCIS) ou Oxaliplatine (GEMOX) en première ligne, il n'existe à l'heure actuelle aucun standard thérapeutique de deuxième ligne des cholangiocarcinomes en l'absence d'étude randomisée dans cette situation.

Des études rétrospectives ont suggéré l'intérêt d'une chimiothérapie avec des résultats contradictoires quant à la supériorité d'une bichimiothérapie *versus* une monothérapie par Fluoropyrimidine.

L'essai anglais ABC-06, présenté en session orale par Angela Lamarca, est une étude de phase 3 multicentrique qui a évalué le FOLFOX *versus* des soins de confort après progression sous GEMCIS. L'objectif principal était la survie globale et l'étude était stratifiée selon l'albuminémie, le stade (localement avancé ou métastatique) et la sensibilité au Cisplatine en première ligne (réfractaire/résistant *versus* sensible selon progression < ou ≥ 3 mois après la fin du GEMCIS).



Au total, 162 patients ont été randomisés. Après un suivi médian de 21 mois, la survie globale était significativement améliorée dans le bras FOLFOX (6,2 *versus* 5,3 mois ;  $p = 0,031$ ), et ceci était particulièrement observé chez les patients réfractaires/résistants au Cisplatine. Le taux de réponse partielle était

faible (5 %) et seulement 1/3 des patients avaient un contrôle de la maladie comme meilleure réponse tumorale.

Cette première étude randomisée permet de placer le FOLFOX comme nouveau standard des cholangiocarcinomes avancés en

deuxième ligne après GEMCIS. Ces résultats ne sont bien sûr pas extrapolables aux patients ayant progressé sous GEMOX, largement utilisé en France et l'on regrettera l'absence de bras Fluoropyrimidine en monothérapie dont il n'est pas exclu qu'il puisse faire aussi bien que le FOLFOX...

## Carcinomes hépatocellulaires

### CHC de moins de 3 cm : la radiofréquence et la chirurgie au coude à coude !

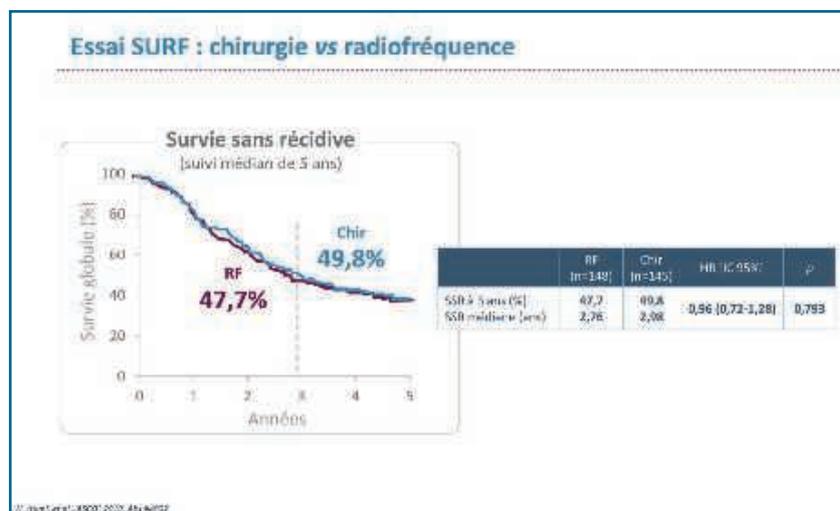
*N. Izumi et al., ASCO 2019, Abs #4002*

L'essai japonais de phase 3 SURF présenté ce jour en session orale est une nouvelle étude randomisée ayant comparé la chirurgie à la radiofréquence (RF) chez des patients porteurs de petits CHC, avec pour objectif principal, à la fois la survie globale et la survie sans progression.

Étaient inclus des patients porteurs de petit CHC ( $\leq 3$  nodules  $\leq 3$  cm), PS 0-2, avec score Child-Pugh  $\leq 7$  et jugés opérables.

Après avoir prévu initialement d'inclure 300 patients dans chaque bras, l'étude a finalement été arrêtée après l'inclusion de 150 patients dans le bras RF et 151 dans le bras chirurgie en raison de difficultés de recrutement.

La taille tumorale moyenne était de 1,8 cm et 90 % des patients avaient un nodule unique.



Après un suivi médian de 5 ans, la survie sans récurrence était identique dans les deux bras de traitements (2,98 ans dans le bras chirurgie *versus* 2,76 ans dans le bras RF ;  $p = 0,79$ ). Le temps de la procédure et la durée d'hospitalisation étaient logiquement plus courts avec la RF. Les données de

survie globale ne sont pas encore disponibles.

Cette nouvelle étude montre donc l'équivalence de la RF et de la chirurgie dans une population homogène de patients bien sélectionnés, opérables, avec très petit CHC.

### Le Nivolumab ne surpasse pas le Sorafenib en première ligne : résultats de la phase III CheckMate-459

*T. Yau et al., ESMO 2019, Abs #LBA38-PR*

La phase III CheckMate-459 a évalué le Nivolumab (anti-PD1) *versus* Sorafenib en L1 du CHC avancé.

L'objectif principal était la survie globale (SG) avec un total de 743 patients inclus. Les deux groupes étaient similaires sur l'ensemble

des principales caractéristiques initiales et stratifiées selon l'étiologie de l'hépatopathie (VHC *versus* non VHC), la présence d'un

envahissement vasculaire et/ou extra-hépatique et selon l'origine géographique (Asie *versus* le reste).

- L'étude est négative sur son critère principal avec une amélioration non significative de la SG médiane dans le bras Nivolumab (16,4 *versus* 14,7 mois, HR 0,85 : IC95 0,72-1,02,  $p = 0,0752$ ) ; soit un taux de survie à 12 et 24 mois de respectivement 60 *versus* 53 % et 37 *versus* 33 %.

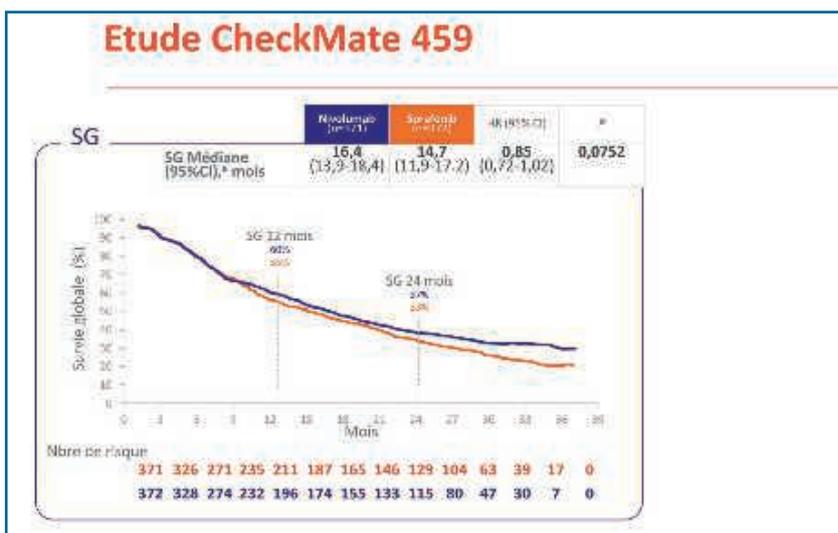
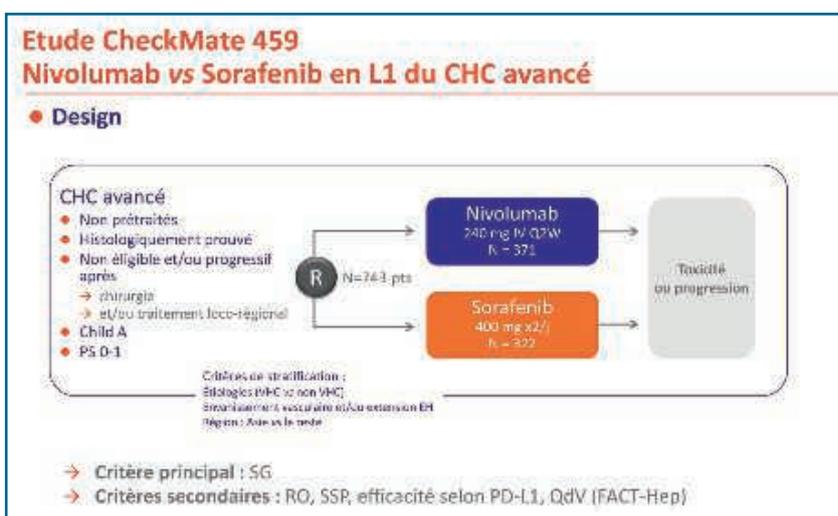
- À noter que le taux de lignes ultérieures était de 38 % dans le groupe Nivolumab et de 48 % dans le groupe Sorafenib (dont 20 % d'immunothérapie).

- Aucune différence n'a été observée dans les analyses de sous-groupes et en particulier selon le niveau d'expression en immuno-histochimie (IHC) de PD1.

- La survie sans progression n'était pas différente (3,7 *versus* 3,8 mois, HR 0,93 IC95 0,79-1,10).

- En revanche, une augmentation significative du taux de réponse objective dans le bras Nivolumab (15 *versus* 7 % ; OR 2,41 IC95 : 1,48-3,92) a été constatée.

- Les questionnaires de qualité de vie (FACT-Hep) étaient en faveur du bras Nivolumab et le profil de toxicités de grades 3/4 de l'immunothérapie était conforme aux données antérieures : perturbation des tests hépatiques 10 % ; rash 2 % ; endo-



crinien 1 % ; réaction d'hypersensibilité/à l'infusion 0,3%.

**Le standard de première ligne des CHC non prétraités et/**

**ou non accessibles à un traitement local reste donc le Sorafenib.**

## Atezolizumab + Bevacizumab en première ligne des CHC avancés : un doublet à suivre !

M. Lee et al., ESMO 2019, Abs #LBA39-PR

Cette étude de phase II randomisée a évalué l'association Atezolizumab (Atezo) + Bevacizumab (BV) *versus* Atezo en L1 du CHC avancé.

L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) avec un total de 119 patients Child A randomisés entre Atezo + Bevacizumab *versus* Atezo.

- L'étude est positive avec une médiane de SSP de 5,6 *versus*

3,7 mois (HR 0,55, IC95 0,40-0,74,  $p = 0,0108$ ) mais sans différence sur le taux de réponse objective (20 *versus* 17 %, respectivement).

- Les toxicités de tous grades et de grade 3/4 dans le bras Atezo + BV étaient notamment : la protéinurie (23 % / 5 %) ; l'hypertension artérielle (15 % / 5 %), l'asthénie (20 % / 0 %), l'anorexie (13 % / 0 %) et les épisodes d'épistaxis (12 % / 0 %).

- Les données de survie globale ne sont pas encore matures avec *cross over* autorisé.

À ce stade, ces premières données sont à confirmer par la phase III IMBRAVE-150 dont les résultats sont en attentes.

## Essai KEYNOTE-240 : Pembrolizumab en deuxième ligne des CHC avancés

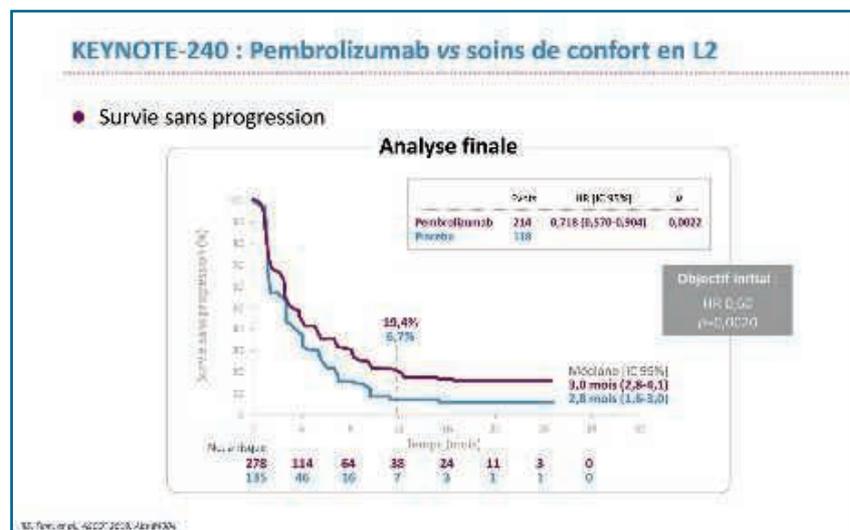
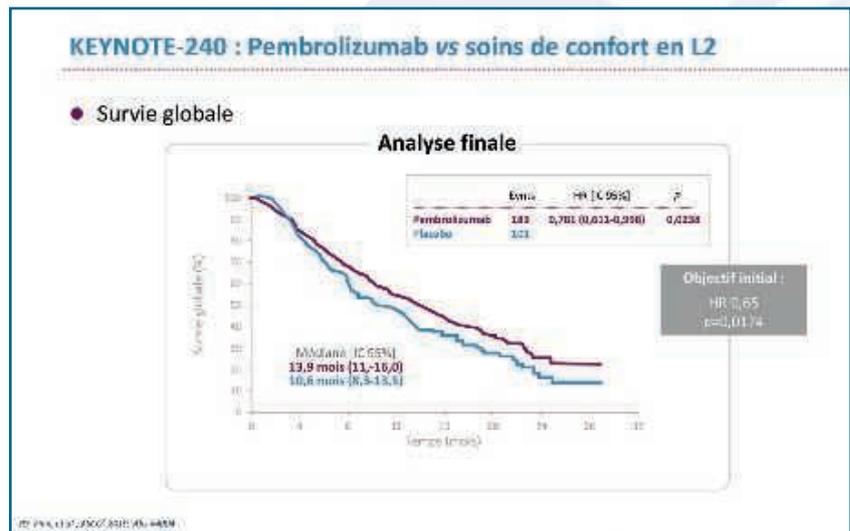
RS Finn et al., ASCO 2019, Abs #4004

Après progression sous Sorafenib, plusieurs traitements ont récemment montré une efficacité en phase 3 contre placebo dans le traitement des CHC avancés avec le Regorafenib (J. Bruix, The Lancet, 2017), le Cabozantinib (Ghassan K. Abouh-Alfa, NEJM 2018) et le Ramucirumab (Zhu AX, Lancet Oncol., 2019).

Dans ce nouveau paysage, l'immunothérapie a également fait une apparition prometteuse, d'abord avec le Nivolumab dans l'essai de phase 1/2 ChekMate 040 (Masatoshi Kudo, ASCO GI 2019, Abs # 327) puis avec le Pembrolizumab dans l'essai de phase 2 KEYNOTE-224 (Zhu AX, Lancet Oncol., 2018).

L'essai de phase 3 international KEYNOTE-240 a donc logiquement évalué le Pembrolizumab (200 mg IV toutes les 3 semaines) contre placebo en deuxième ligne chez des patients en progression ou intolérants au Sorafenib, avec un plan statistique un peu complexe comprenant comme objectifs principaux à la fois la survie globale et la survie sans progression et plusieurs analyses intermédiaires. Au total, 413 patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 (Pembrolizumab n = 278 et placebo n = 135).

L'essai est négatif car, bien qu'augmentées dans le bras Pembrolizumab, la survie globale (13,9 *versus* 10,6 mois ; p = 0,023) et la survie sans progression (3,0 *versus* 2,8 mois ; p = 0,0022) n'étaient pas statistiquement différentes de



celles du bras placebo selon les objectifs pré-définis (p = 0,017 et p = 0, 002 respectivement).

Le taux de réponse était de 18 %, avec une durée de réponse prolongée (médiane de 13,8 mois), ce qui confirme les données de phase 2. Le profil de tolérance était sans surprise pour cet anticorps anti-PD1.

Les résultats de cette première étude randomisée évaluant une immunothérapie dans le CHC restent donc en demi-teinte et ne suffiront certainement pas à convaincre nos tutelles d'un remboursement de cette thérapie en deuxième ligne où la concurrence est rude.

# Tumeurs neuroendocrines

## Essai ALLIANCE A021202 : ou comment allier le Pazopanib aux tumeurs carcinoïdes

EK Bergsland et al., ASCO 2019, Abs #4005

Dans les tumeurs carcinoïdes progressives, plusieurs thérapies sont approuvées : les analogues de la Somatostatine, (Essai CLARINET : Martyn E. Caplin, NEJM, 2014), l'Évérolimus (essais RADIANT-2 et RADIANT-4 ; ME Pavel, Lancet 2011 et JC Yao, Lancet 2016) et la radiothérapie interne vectorisée par Lu177 Dotate (Essai NETTER-1, J. Strosberg, NEJM 2017).

Les anti-angiogéniques ciblant le VEGF ont montré par ailleurs une efficacité dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (Sunitinib) (E. Raymond, NEJM 2011), mais aussi gastro-intestinales (Bevacizumab-Capécitabine) (Essai BETTER, E. Mitry, EJC 2014).

Le Pazopanib, inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) dirigé contre le VEGFR de type 1, 2 & 3, PDGFR  $\alpha$  &  $\beta$  et c-Kit, a montré des résultats prometteurs en phase 2 monobras (AT Phan, Lancet Oncol., 2015). L'essai ALLIANCE A021202 a évalué, en double aveugle, ce nouvel ITK contre placebo dans une étude de phase 2 randomisée dédiée aux tumeurs carcinoïdes, sécrétantes ou non, quelle que soit leur localisation (exceptionnée pancréatique bien sûr) mais



progressives et non pré-traitées par un anti-angiogénique.

Parmi les 171 patients randomisés (Pazopanib n = 97 et placebo n = 74 en raison d'un dysfonctionnement de l'outil de randomisation...), dont 2/3 avaient un primitif grêlique, quasiment tous avaient reçu un analogue de la Somatostatine plus ou moins d'autres thérapies antérieures. Après un suivi médian de 44 mois, la survie sans progression après revue centralisée, qui était l'objectif principal de l'étude, était significativement améliorée par le Pazopanib (11,6 versus 8,5 mois ; p = 0,0005), ce qui n'était pas le cas de la survie globale en raison d'un *cross-over*

autorisé. Le profil de tolérance du Pazopanib était relativement similaire à celui des ITK déjà connus avec un taux de toxicité de grade 3-4 de 60 % (versus 20 % pour le placebo) et tout de même deux décès.

Cette étude est la première étude randomisée démontrant l'intérêt d'un anti-angiogénique dans les tumeurs carcinoïdes. Cependant, la toxicité du Pazopanib est à mettre en balance avec son efficacité qui devra de toute façon être confirmée en phase 3 pour pouvoir se confronter aux standards actuels.

## TNE bien différenciées extra-pancréatiques : le Surafatinib, un nouvel anti-angiogène efficace (Étude SANET-ep).

J. Xu et al., ESMO 2019

L'Éverolimus est la seule thérapie ciblée à avoir démontré une efficacité en phase III dans le traitement des TNE bien différenciées extra-pancréatiques avancées (Étude RADIANT-4). Pour ce type de TNE, aucune thérapie anti-angiogène n'avait pu démontrer d'efficacité contrairement aux TNE pancréatiques avec le Sunitinib.

SANET-ep est une étude de phase III chinoise ayant évalué le Surafatinib dans cette indication. Le Surafatinib est un TKI ciblant VEGFRs, FGFR1 et CSF-1R.

273 patients atteints de TNE bien différenciée extra-pancréatique de grade 1 ou 2, non fonctionnelle, progressive dans l'année précé-

dente (excluant une progression sous anti-VEFG ou anti-VEGFR), devaient être randomisés (2:1) entre Surafatinib 300 mg/jour et placebo avec pour objectif principal la survie sans progression.

L'analyse intermédiaire programmée a été réalisée à 198 patients. Plus de 80 % avaient une TNE de grade 2, près de la moitié des cas était d'origine gastro-intestinale, et 2/3 des cas avaient déjà reçu un traitement (chimio : 40 %, analogues SMS : 30 %, Éverolimus : 10 %).

**L'étude est positive avec une amélioration significative de la survie sans progression 9,2 versus 3,8 mois (HR : 0,0334, p < 0,0001).**

De plus, on note un taux de réponse tumorale objective de

10,3 % (versus 0 dans le bras placebo) avec une durée de réponse de 5,6 mois. Les données de survie globale n'étaient pas matures. Les principaux effets secondaires de grade  $\geq 3$  étaient l'HTA (36 %) et la protéinurie (19 %) et on notait un arrêt thérapeutique pour effet indésirable dans près de 18 % des cas (versus 6 % avec le placebo). Devant ces résultats positifs, l'étude a été définitivement arrêtée.

**Cette nouvelle thérapie ciblée est donc active et devra confirmer son efficacité et sa tolérance dans les pays occidentaux avant de devenir une nouvelle thérapie à insérer dans le champ de la prise en charge des TNE.**

## GIST avancées

### Le Cabozantinib fait son entrée en troisième ligne (Essai CaboGIST)

P. Schoffski, et al., ASCO 2019, Abs #11006

Le Cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) agissant sur les récepteurs de VEGF, MET, RET et AXL déjà disponible dans le traitement des cancers du rein, de la thyroïde et bientôt des CHC.

Des données pré-cliniques ont suggéré que cet ITK pourrait réverser la résistance à l'Imatinib secondaire à l'activation de la voie de c-MET (O. Cohen et al., Cancer Res. 2015 ; 75(10) : 2061-70) et un essai de phase 1 a rapporté des stabilisations sous Cabozantinib



chez quelques patients pré-traités (H. Nokihara et al., Clin. Lung. Cancer. 2019 ; 20(3) : e317-e328).

L'étude européenne multicentrique de phase 2 CaboGIST présentée en session orale « sarcomes » a évalué le Cabozantinib chez 50 patients avec GIST métastatique pré-traitée par Imatinib et Sunitinib.

L'étude a atteint son objectif principal qui était d'avoir au moins 21

patients sur 41 sans progression à 12 mois : 24/41 (58,5 %) patients non progressifs à 12 mois d'abord puis 30 sur la totalité des 50 (60 %) patients de l'effectif.

- La survie sans progression médiane était de 6 mois et la survie globale médiane de 14,4 mois.
- Le profil de toxicité était similaire à celui déjà rapporté avec cet

ITK et était dominé par la diarrhée, le syndrome main-pied et l'HTA.

Ces résultats incitent à évaluer désormais ce nouvel ITK dans un essai randomisé et à le comparer au Regorafenib qui reste le standard en troisième ligne des GIST avancées après progression sous Imatinib et Sunitinib.

## GIST avancées : une quatrième ligne de traitement validée avec le Ripretinib

JY Blay et al., LBA 87

Trois lignes thérapeutiques sont validées dans le traitement des GIST métastatiques, respectivement l'Imatinib (première ligne), le Sunitinib (deuxième ligne) et le Regorafenib (troisième ligne). L'étude internationale de phase III INVICTUS a évalué l'efficacité en quatrième ligne du Ripretinib, un nouveau TKI inhibiteurs de KIT et PDGFRA, actif pour de nombreuses formes mutées.

129 patients ayant reçu au moins trois lignes de traitement pour une GIST avancée ont été randomisés (2:1) entre Ripretinib et placebo avec un objectif principal de survie sans progression (relecture indépendante), le *cross-over* étant prévu lors de la progression dans le bras placebo.

Parmi ces 129 patients, 63 % avaient reçu trois lignes antérieures de traitement et 37 % quatre lignes ou plus. La majorité (58 %) présentaient une mutation primaire KIT exon 11, 16 % KIT exon 9, 3 % une mutation KIT autre, 2 % PDGFRA et le statut n'était pas connu pour 13 %...

L'étude est largement positive avec une réduction très nette du risque de progression dans le bras Ripretinib (médiane 6,3 *versus* 1 mois, HR : 0,15 [0,09-0,25]). De plus, on observe un taux de réponse de 9,4 % (*versus* 0 dans le bras placebo) soit 8 patients dont la médiane de durée de réponse n'était pas atteinte... et une amélioration significative de la survie globale : 15,1 *versus* 6,6 mois (HR : 0,36 [0,20-0,62]). Le bénéfice en survie globale était également net

pour les patients du bras placebo ayant reçu le Ripretinib en *cross-over* par rapport à ceux ne l'ayant pas reçu.

Le profil de tolérance était tout à fait acceptable et gérable avec des effets secondaires de type alopecie, fatigue, nausées-vomissement, diarrhées, myalgies, syndrome main-pied, céphalées, HTA, œdèmes... mais sans majoration des toxicités de grade 3 et 4.

**Le Ripretinib représente donc un probable nouveau standard de quatrième ligne (ou plus) des GIST. Ce médicament est actuellement également évalué en deuxième ligne *versus* le Sunitinib.**





**ESSAIS CLINIQUES  
et COHORTES  
FFCD-PRODIGE**



# Liste des essais cliniques et cohortes FFCD-PRODIGE par localisation

MAJ le : Mon Dec 23 09:49:53 CET 2019

 En projet

 En cours d'inclusions

| TITRE DU PROTOCOLE  | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR | NB SUJETS Prévus (Inclus)   | INFOS CENTRES  |
|---|---------------------|-----------|---|--|
| <b>Anus</b>   |                     |           |   |  |
| <p>COHORTE ANABASE</p> <p>Etude de description de la prise en charge et de survie des patients porteurs d'un cancer du canal anal</p> <p>Coordonnateur : Dr V.VENDRELY</p>  | Cohorte             | FFCD      | <p>2000 (1351)</p> <p>Avancement : 67%</p> <p>Rythme : 29.3 inc./mois</p>                   | <p>Inscrits : 92</p> <p>Ouverts : 92</p> <p>Actifs : 143</p>           |
| <p>PRODIGE 60 - SCARCE</p> <p>Etude de phase II randomisée 2 :1 non comparative évaluant l'intérêt de l'atezolizumab en combinaison avec le docetaxel, cisplatine et 5-fluorouracile dans le traitement du carcinome canalaire anal métastatique ou localement avancé non opérable</p> <p>Coordonnateur : Pr S. KIM</p> | II                  | GERCOR    | <p>Non communiqué (8)</p> <p>Avancement : Non communiqué</p> <p>Rythme : Non communiqué</p> | <p>Inscrits : Non communiqué</p> <p>Ouverts : 0</p> <p>Actifs : 5</p>  |
| <b>Côlon adjuvant</b>   |                     |           |   |  |
| <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 T.ANDRE - Pr C.LEPAGE</p>   | II                  | CHU Dijon | <p>2080 (0)</p> <p>Avancement : 0%</p> <p>Rythme : Non communiqué</p>                       | <p>Inscrits : 85</p> <p>Ouverts : 0</p> <p>Actifs : Non communiqué</p> |
| <p>PRODIGE 34 - ADAGE</p> <p>Etude 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</p> <p>Coordonnateur : Pr T.APARICIO<br/>Co-coordonnateurs : Dr E.CAROLA - Dr E.FRANCOIS</p>                               | III                 | FFCD      | <p>982 (665)</p> <p>Avancement : 67%</p> <p>Rythme : 11.4 inc./mois</p>                     | <p>Inscrits : 167</p> <p>Ouverts : 151</p> <p>Actifs : 118</p>         |



En projet

En cours d'inclusions

| TITRE DU PROTOCOLE  | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR       | NB SUJETS Prévus (Inclus)                                 | INFOS CENTRES   |
|---|---------------------|-----------------|---|---|
| <p>PRODIGE 50 - ASPIK</p> <p>Etude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K. Etude française ASPIK. PRODIGE 50.</p> <p>Coordonnateur : Pr P.MICHEL<br/>Co-coordonnateurs : Pr T.ANDRE - Dr V.BOIGE</p>                         | III                 | CHU Rouen       | 1800 (254)<br>Avancement : 14%<br>Rythme : 14.9 inc./mois | Inscrits : 116<br>Ouverts : 84<br>Actifs : 63           |
| <p>IDEA</p> <p>Etude randomisée évaluant la durée de 3 versus 6 mois d'une chimiothérapie par FOLFOX 4 ou FOLFOX 6 modifié comme traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III</p> <p>Coordonnateur : Pr T.ANDRE<br/>Co-coordonnateur : Pr J.TAIEB</p>   | III                 | GERCOR          | 2000 (756)<br>Avancement : 37%<br>Rythme : Non communiqué | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : 57 |
| <p>LEANOX</p> <p>Essai de Phase II multicentrique évaluant l'impact de la dose d'Oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarcopénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine dans le cancer colorectal de stade III. Ph</p> <p>Coordonnateur : Pr E.ASSENAT<br/>Co-coordonnateurs : Dr P.SENESSE - Pr C.LEPAGE</p> | II                  | CHU Montpellier | 308 (108)<br>Avancement : 35%<br>Rythme : Non communiqué  | Inscrits : 25<br>Ouverts : 22<br>Actifs : 19            |
| <p>PRODIGE 52 - IROCAS</p> <p>Essai de phase III, randomisé, international, comparant une chimiothérapie par mFOLFIRINOX au mFOLFOX en traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III à haut risque</p> <p>Coordonnateur : Pr J.BENNOUNA<br/>Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB - Pr. T.ANDRE</p>   | III                 | UNICANCER       | 640 (98)<br>Avancement : 15%<br>Rythme : Non communiqué   | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : 50 |



| TITRE DU PROTOCOLE   | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR | NB SUJETS Prévus (Inclus)                                    | INFOS CENTRES   |
|--|---------------------|-----------|--|---|
| <b>Côlon néo adjuvant</b>  |                     |           |  |   |
| PRODIGE 22 - ECKINOXE<br><br>Phase II randomisée : CT néoadj par FOLFOX4 avec ou sans cetuximab vs chirurgie d'emblée dans le cancer colique résécable localement avancé non métastatique<br><br>Coordonnateur : Pr M.KAROUI<br>Co-coordonnateur : Pr J.TAIEB  | II                  | APHP      | 124 (124)<br><br>Avancement : 100%<br>Rythme : 2.6 inc./mois | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 56<br>Actifs : 35            |
| <b>Colôn métastatique</b>  |                     |           |  |   |
| PRODIGE 30 - CLIMAT<br><br>Chimiothérapie (+/- biothérapies) avec ou sans colectomie première chez les patients porteurs d'un cancer colique avec MHS non résécables.<br>Essai de phase III randomisé.<br>Etude observationnelle<br><br>Coordonnateur : Pr M.KAROUI<br>Co-coordonnateur : Pr I.SOBHANI   | III                 | APHP      | 260 (60)<br><br>Avancement : 23%<br>Rythme : Non communiqué  | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : 35             |
| <b>Colorectal métastatique</b>   |                     |           |  |   |
| FFCD 1703 - POCHI<br><br>Etude 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.<br><br>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON<br>Co-coordonnateurs : Pr J.TAIEB   | II                  | FFCD      | 393 (0)<br><br>Avancement : 0%<br>Rythme : Non communiqué    | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : Non communiqué |
| FFCD 1709 - SIRTICI-01<br><br>Etude prospective, multicentrique, ouverte, de phase 2, évaluant l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie interne vectorisée associée au XELOX, bévacizumab et atézolizumab (inhibiteur du point de contrôle immunitaire) chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique<br><br>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON<br>Co-coordonnateur : Pr J.TAIEB | II                  | FFCD      | 52 (0)<br><br>Avancement : 0%<br>Rythme : Non communiqué     | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : Non communiqué |

 **En projet**
 **En cours d'inclusions**

| TITRE DU PROTOCOLE  | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR      | NB SUJETS Prévus (Inclus)                                | INFOS CENTRES  |
|---|---------------------|----------------|--|--|
| <p>PRODIGE 43 - PACHA</p> <p>Phase II/ III randomisées : CT intra artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque élevé de récurrence hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale</p> <p>Coordonnateur : Dr D.GOERE</p>  | II - III            | Gustave Roussy | 114 (86)<br>Avancement : 75%<br>Rythme : Non communiqué  | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 27<br>Actifs : 19 |
| <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 : Pr S.MANFREDI - Dr. A.TURPIN - Dr. D.MALKA</p>          | III                 | CHU Dijon      | 400 (0)<br>Avancement : 0%<br>Rythme : Non communiqué    | Inscrits : 13<br>Ouverts : 70<br>Actifs : 0              |
| <p>PRODIGE 25 - FOLFA</p> <p>Etude de phase II randomisée évaluant l'affibercept associé au schéma LV5FU2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résecables</p> <p>Coordonnateur : Dr J.LEGOUX<br/>Co-coordonnateurs : Dr V.BOIGE - Dr R.FAROUX</p>  | II                  | FFCD           | 118 (110)<br>Avancement : 93%<br>Rythme : 2.0 inc./ mois | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 57<br>Actifs : 41 |
| <p>PRODIGE 49 - OSCAR</p> <p>Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-ARTérielle combiné au LV5FU2 et panitumumab en 1<sup>re</sup> ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie - Etude de phase II randomisée multicentrique</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB<br/>Co-coordonnateur : Pr M.DUCREUX</p> | II                  | FFCD           | 268 (136)<br>Avancement : 50%<br>Rythme : 3.7 inc./ mois | Inscrits : 52<br>Ouverts : 44<br>Actifs : 27             |



| TITRE DU PROTOCOLE   | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR    | NB SUJETS Prévus (Inclus)   | INFOS CENTRES   |
|--|---------------------|--------------|---|---|
| <p>COHORTE COLOMIN</p> <p>Cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire</p> <p>Coordonnateur : Pr D.TOUGERON</p>   | Cohorte             | FFCD         | <p>550 (356)</p> <p>Avancement : 64%</p> <p>Rythme : 10.7 inc./mois</p> | <p>Inscrits : 71</p> <p>Ouverts : 71</p> <p>Actifs : 39</p>   |
| <p>FFCD 1605 - OPTIPRIME</p> <p>Etude 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 colore</p> <p>Coordonnateur : Pr J.BACHET<br/>Co-coordonnateur : Dr. J.CARRASCO</p>                       | II                  | FFCD         | <p>118 (45)</p> <p>Avancement : 38%</p> <p>Rythme : 2.3 inc./mois</p>   | <p>Inscrits : 72</p> <p>Ouverts : 61</p> <p>Actifs : 21</p>   |
| <p>PRODIGE 54 - SAMCO</p> <p>Etude de phase II multicentrique randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de l'avelumab versus un traitement standard en 2<sup>e</sup> ligne chez les patients avec cancer colorectal métastatique et instabilité microsatellitaire (MSI)</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB<br/>Co-coordonnateurs : Pr T.ANDRE - Pr D.TOUGERON - Dr C.DE LA FOUCHARDIERE</p> | II                  | FFCD         | <p>132 (94)</p> <p>Avancement : 71%</p> <p>Rythme : 4.9 inc./mois</p>   | <p>Inscrits : 12NC</p> <p>Ouverts : 95</p> <p>Actifs : 37</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>Coordonnateurs : Pr J.TAIEB, Pr V.HEINEMANN</p>  | II                  | CH de Munich | <p>99 (1)</p> <p>Avancement : 1%</p> <p>Rythme : Non communiqué</p>     | <p>Inscrits : 11</p> <p>Ouverts : 5</p> <p>Actifs : 1</p>     |

 **En projet**
 **En cours d'inclusions**

| TITRE DU PROTOCOLE   | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR               | NB SUJETS Prévus (Inclus)  | INFOS CENTRES  |
|--|---------------------|-------------------------|--|--|
| <p>PRODIGE 53 - SULTAN</p> <p>Étude de phase II randomisée comparant une intensification thérapeutique par chimiothérapie intra-artérielle hépatique et systémique à la poursuite d'une chimiothérapie systémique seule chez les patients ayant des métastases hépatiques exclusives d'un cancer colorectal jugées non résécables à l'issue d'une chimiothérapie systémique d'induction d'au moins deux mois</p> <p>Coordonnateur : Dr V.BOIGE<br/>Co-coordonnateur : Pr J.TAIEB</p> | II                  | UNICANCER               | Non communiqué (3)<br>Avancement : 0%<br>Rythme : Non communiqué | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : 2   |
| <b>Estomac</b>   |                     |                         |  |  |
| <p>PRODIGE 36 - GASTRICHIP</p> <p>Résection D2 et CHIP (chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale) dans le carcinome gastrique localement avancé. Une étude multicentrique randomisée de phase III</p> <p>Coordonnateur : Pr O.GLEHEN</p>   | III                 | Hospices Civils de Lyon | 322 (237)<br>Avancement : 73%<br>Rythme : Non communiqué         | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 33<br>Actifs : 29 |
| <p>PRODIGE 51 - GASTFOX</p> <p>Essai de phase III randomisé évaluant le folfox seul ou avec docetaxel (TFOX) en 1<sup>re</sup> ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes œso-gastriques localement avancés ou métastatiques</p> <p>Coordonnateur : Dr A.ZAANAN<br/>Co-coordonnateurs : Pr C.LOUVET - Dr E.SAMALIN</p>  | III                 | FFCD                    | 506 (259)<br>Avancement : 51%<br>Rythme : 7.1 inc./mois          | Inscrits : 123<br>Ouverts : 117<br>Actifs : 82           |
| <p>PRODIGE 55 - SOCRATE</p> <p>SecOnde ligne de Chimiothérapie avec RAmucirumab +/- pacliTaxel chez le sujet âgE 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>  | II                  | FFCD                    | 112 (31)<br>Avancement : 27%<br>Rythme : 2.3 inc./mois           | Inscrits : 89<br>Ouverts : 74<br>Actifs : 22             |

| TITRE DU PROTOCOLE   | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR | NB SUJETS Prévus (Inclus)                                   | INFOS CENTRES                                |
|--|---------------------|-----------|---|--|
| <p>PRODIGE 59 - DURIGAST</p> <p>Etude 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 F.DI FIORE - Dr F.EL HAJBI - Pr C.LOUVET</p> | II                  | FFCD      | 105 (5)<br><br>Avancement : 4%<br>Rythme : 1.0 inc./mois    | Inscrits : 6<br>Ouverts : 6<br>Actifs : 3    |
| <b>Intestin grêle</b>  |                     |           |   |  |
| <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 : Pr C.LEPAGE - Dr C.DE LA FOUCHARDIERE</p>  | III                 | CHU Dijon | 100 (49)<br><br>Avancement : 49%<br>Rythme : 1.0 inc./mois  | Inscrits : 51<br>Ouverts : 45<br>Actifs : 27 |
| <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 :<br/>Dr C.DE LA FOUCHARDIERE - Pr C.LEPAGE</p>   | Cohorte             | CHU Dijon | 100 (17)<br><br>Avancement : 17%<br>Rythme : 0.5 inc./mois  | Inscrits : 52<br>Ouverts : 38<br>Actifs : 6  |
| <b>Œsophage</b>  |                     |           |   |  |
| <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>Coordonnateur : Pr L.BEDENNE<br/>Co-coordonnateurs : Pr E.DEUTSCH - Pr C.MARIETTE</p>  | II - III            | CHU Dijon | 228 (148)<br><br>Avancement : 64%<br>Rythme : 3.2 inc./mois | Inscrits : 46<br>Ouverts : 42<br>Actifs : 36 |

 **En projet**
 **En cours d'inclusions**

| TITRE DU PROTOCOLE  | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR | NB SUJETS Prévus (Inclus)                                | INFOS CENTRES                                |
|---|---------------------|-----------|--|--|
| <p>PRODIGE 62 - OESIRI</p> <p>Etude 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 J.DESRAME - Pr A.ADENIS</p>           | II                  | FFCD      | 106 (22)<br>Avancement : 20%<br>Rythme : 2,4 inc./mois   | Inscrits : 65<br>Ouverts : 58<br>Actifs : 18 |
| <b>Pancréas</b>   |                     |           |  |  |
| <p>COHORTE AMPULLOME</p> <p>Etude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégenere</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB</p>   | Cohorte             | FFCD      | 404 (224)<br>Avancement : 55%<br>Rythme : Non communiqué | Inscrits : 75<br>Ouverts : 75<br>Actifs : 63 |
| <p>PRODIGE 29 - NEOPAN</p> <p>Essai de phase III, randomisé, comparant une chimiothérapie par Folfirinox à la gemcitabine dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé</p> <p>Coordonnateur : Pr A.ADENISN<br/>Co-coordonnateurs : Dr. L.DAHAN</p>   | III                 | UNICANCER | 170 (83)<br>Avancement : 48%<br>Rythme : Non communiqué  | Inscrits : 14<br>Ouverts : 48<br>Actifs : 27 |
| <p>PRODIGE 61 - FUNGEMAX</p> <p>Étude de Phase II randomisée visant à comparer 5-FU/LV+NaI-IRI, gemcitabine+Nab-paclitaxel ou un schéma thérapeutique séquentiel de 2 mois avec 5-FU/LV+NaI-IRI, suivi de deux mois sous gemcitabine+Nab-paclitaxel, en cas de cancer du pancréas métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr J.TAIEB<br/>Co-coordonnateur : Pr J.BACHET</p> | II                  | FFCD      | 288 (53)<br>Avancement : 18%<br>Rythme : 4.0 inc./mois   | Inscrits : 32<br>Ouverts : 26<br>Actifs : 17 |

| TITRE DU PROTOCOLE   | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR                            | NB SUJETS Prévus (Inclus)  | INFOS CENTRES   |
|--|---------------------|--------------------------------------|--|---|
| <p>PRODIGE 44 - PANDAS</p> <p>Etude de phase II, randomisée multicentrique, de chimiothérapie néoadjuvante par mFolfinox, suivie ou non d'une radiochimiothérapie concomitante avant chirurgie d'un adénocarcinome du pancréas à la limite de la résecabilité</p> <p>Coordonnateur : Pr T.CONROY</p>   | II                  | Institut De Cancérologie de Lorraine | 90 (64)<br>Avancement : 71%<br>Rythme : Non communiqué             | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : 16             |
| <p>PRODIGE 48 - PANACHE</p> <p>Essai de phase II multicentrique randomisée évaluant l'intérêt d'une CT néoadjuvante par FOLF(IRIN)OX dans les ADK pancréatiques résécables</p> <p>Coordonnateur : Dr L.SCHWARZ</p>   | II                  | CHU Rouen                            | 160 (115)<br>Avancement : 71%<br>Rythme : Non communiqué           | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 30<br>Actifs : 27            |
| <p>PRODIGE 56 - APACaPOP</p> <p>Etude multicentrique de phase II randomisée d'évaluation d'un programme d'Activité Physique Adaptée chez des patients ayant un Cancer du Pancréas Opéré</p> <p>Coordonnateurs : Dr C.NEUZILLET, Pr. P.HAMMEL</p>   | II                  | GERCOR                               | 252 (Non communiqué)<br>Avancement : 0%<br>Rythme : Non communiqué | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : Non communiqué |
| <b>Rectum</b>  |                     |                                      |  |   |
| <p>PRODIGE 42 - GERICO</p> <p>Etude de phase III évaluant deux traitements néoadjuvants, radio-chimiothérapie (5 semaines - 50Gy+Capécitabine) et radiothérapie (1 semaine - 25Gy), chez les patients âgés de plus de 75 ans porteurs d'un adénocarcinome du rectum localement évolué. Etude</p> <p>Coordonnateur : Dr E.FRANCOIS<br/>Co-coordonnateurs : Dr V.BOIGE</p> | III                 | UNICANCER                            | 420 (76)<br>Avancement : 18%<br>Rythme : Non communiqué            | Inscrits : 8<br>Ouverts : 43<br>Actifs : 24                         |

 **En projet**
 **En cours d'inclusions**

| TITRE DU PROTOCOLE  | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR               | NB SUJETS Prévus (Inclus)  | INFOS CENTRES   |
|---|---------------------|-------------------------|--|---|
| <b>Tumeurs endocrines</b>   |                     |                         |  |   |
| PRODIGE 69 - FOLFIRINEC<br><br>Etude 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-entero-pancréatique et de primitif inconnu<br><br>Coordonnateur : Dr J.HADOUX<br>Co-coordonnateur : Dr R.DES-GRIPPES | II                  | CHU Dijon               | 218 (Non communiqué)<br><br>Avancement : 0%<br>Rythme : Non communiqué | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : Non communiqué |
| PRODIGE 40 - BETTER 2<br><br>Etude randomisée de phase 2 portant sur deux schémas chimiothérapeutiques avec ou sans bevacizumab chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées<br><br>Coordonnateur : Pr M.DUCREUX  | II                  | Gustave Roussy          | 140 (4)<br><br>Avancement : 2%<br>Rythme : Non communiqué              | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 11<br>Actifs : 03            |
| PRODIGE 41 - BEVANEK<br><br>Évaluation de l'efficacité du bevacizumab en association avec Folfiri comme traitement de deuxième ligne après l'échec de l'association cisplatine (ou carboplatine) -étoposide chez des patients souffrant d'une maladie neuro-endocrinienne avancée inopérable<br><br>Coordonnateur : Pr T.WALTER   | II                  | Hospices Civils de Lyon | 124 (44)<br><br>Avancement : 35%<br>Rythme : 1.4 inc./mois             | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 26<br>Actifs : 14            |
| FFCD 1704 - NIPINEC<br><br>Etude 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 différencié de stade avancé pulmonaire réfractaire ou gastroenté<br><br>Coordonnateur : Pr. N.GIRARD<br>Co-coordonnateur : Pr T.WALTER        | II                  | IFCT                    | 90 (Non communiqué)<br><br>Avancement : 1%<br>Rythme : Non communiqué  | Inscrits : 25<br>Ouverts : 15<br>Actifs : 1                         |

| TITRE DU PROTOCOLE   | SCHÉMA DU PROTOCOLE | PROMOTEUR       | NB SUJETS Prévus (Inclus)                                 | INFOS CENTRES  |
|--|---------------------|-----------------|---|--|
| <b>Voies biliaires</b>   |                     |                 |   |  |
| FFCD 1606 - GEMOXIA<br><br>Traitement intra-arteriel hépatique par gemcitabine-oxaliplatine dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques non résecables, non métastatiques en 2 <sup>e</sup> ligne : essai multicentrique monobras de phase II<br><br>Coordonnateur : Pr B.GUIU             | II                  | CHU Montpellier | 40 (4)<br><br>Avancement : 10%<br>Rythme : Non communiqué | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 5<br>Actifs : 1 |
| PRODIGE 57 - IMMUNO-BIL<br><br>Immunothérapie combinée au Durvalumab et au trémélimumab avec ou sans paclitaxel hebdomadaire chez les patients atteints de troubles carcinome avancé du tractus biliaire après échec d'un traitement à base de platine<br><br>Coordonnateur : Dr C.NEUZILLET | II                  | GERCOR          | 102 (2)<br><br>Avancement : 1%<br>Rythme : Non communiqué | Inscrits : Non communiqué<br>Ouverts : 0<br>Actifs : 2 |

# AGENDA FFCD

---

À consulter sur le site de la FFCD :  
<http://www.ffcd.fr/>



## Journées Francophones de Cancérologie Digestive (JFCD) Paris

23-24 janvier 2020

*Cercle national des Armées*



## Journée de printemps Marseille

19 juin 2020

*Palais du Pharo*



## Cours intensifs Bruxelles

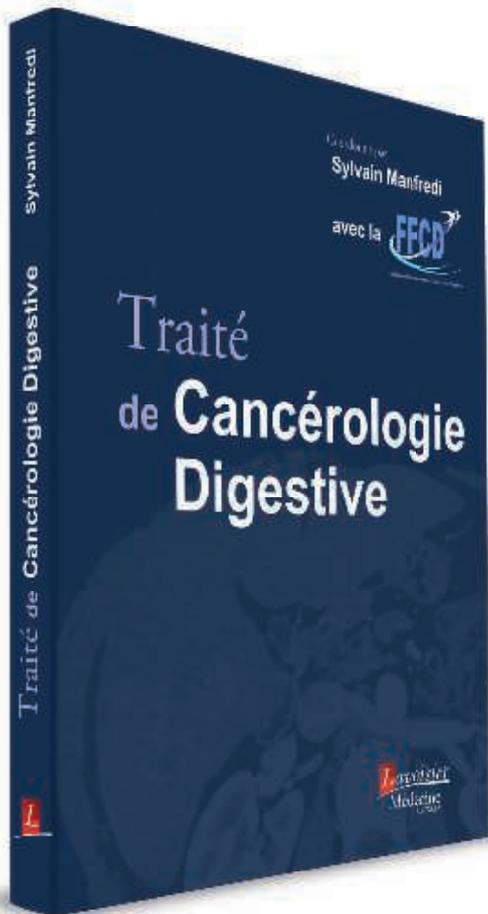
14 et 15 mai 2020



## Cours intensifs Lyon

15-16 octobre 2020

# Traité de cancérologie digestive



Prix de vente 149 €

Date de parution : janvier 2019

ISBN : 9782257206930

Pour commander le livre : [www.lavoisier.fr](http://www.lavoisier.fr)

## Prochains événements ASCO-ESMO

**2020 ASCO**  
ANNUAL MEETING

#AM20

**May 29 – June 2, 2020**

McCormick Place | May 28–29: Pre-AM Seminars  
Chicago, IL | May 30–June 1: Exhibits

MADRID 2020 **ESMO** congress

**ESMO 2020**

MADRID SPAIN  
18-22 SEPTEMBER 2020

Save the date!

Suivez-nous  
sur TWITTER



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

