

N° 28
Octobre 2017

LA LETTRE



ASCO 2017

2 - 6 JUIN

CHICAGO

ESMO 2017

8 - 12 SEPTEMBRE

MADRID





Deux de nos collègues et amis nous ont quittés cette année, le Professeur Franck Bonnetain, méthodologiste au CHU de Besançon, pionnier dans les recherches sur la qualité de vie et le Professeur Christophe Mariette chirurgien de la grande école lilloise.

De telles énergies pouvaient donc s'éteindre...

De tels batailleurs pouvaient donc s'esquiver nous laissant sonnés sur le chemin...

Ils ont l'un et l'autre fédéré chacun dans leur domaine ; souvent ils ont travaillé ensemble sur des projets ambitieux et innovants, parfois subversifs obligeant chacun à grandir et à explorer des voies nouvelles.

Rien ne paraissait altérable.

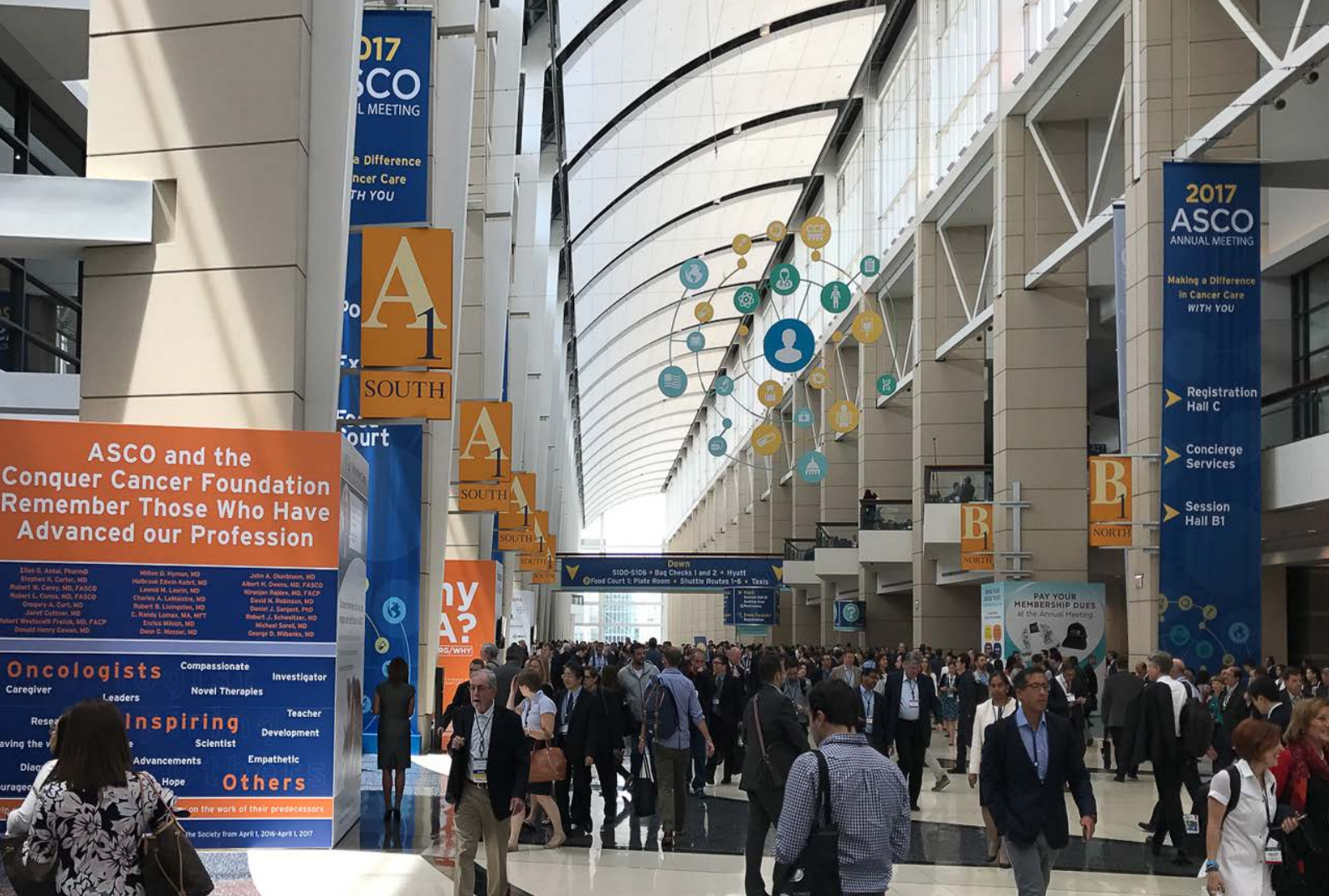
Et pourtant... Ils se sont soustraits à nous à quelques mois d'intervalle.

C'est parole vaine de dire que c'est dur. C'est quand même dur ! A leurs familles et à leurs proches, à celles et ceux qui aimaient leur force de caractère, nous adressons toute notre sympathie. Nos souvenirs conservent des éclairs de vie.

Tout ce qui nous lie.

*Pierre Michel, Jean-François Seitz
et tout le bureau de la FFCD*





Lettre FFCD post-ASCO-ESMO 2017





SOMMAIRE

Astrid Lièvre, Rosine Guimbaud, Frédéric Bibeau, Pascal Artru, Julien Taïeb, et Gérard Lledo ont contribué à cette lettre FFCD POST ASCO - ESMO.

Rosine Guimbaud et Gérard Lledo en ont assuré la coordination.

2 FRANCK BONNETAIN ET CHRISTOPHE MARIETTE NOUS ONT QUITTÉS...

6 CANCERS OESOGASTRIQUES

- 6 • MIRO : L'approche mini-invasive hybride s'impose dans le traitement chirurgical des cancers de l'œsophage
- 7 • Cancers de l'œsophage : la place des anti-EGFR revisitée
- 7 • Immunothérapie et cancer gastrique
 - 7 ■ Etude CheckMate-032
 - 7 ■ Essai ATTRACTION-02
 - 8 ■ KEYNOTE-059
- 8 • Cancers gastriques avancés surexprimant HER 2 : Résultats de l'étude de phase III JACOB
- 9 • FLOT4 : nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire des adénocarcinomes gastriques et du cardia résécables

10 PANCRÉAS

- 10 • Ciblage du stroma tumoral par une hyaluronidase pégylée : Etude de phase II HALO
- 11 • GRASPANC : succès (en phase II) d'une arme métabolique dans le cancer du pancréas

13 VOIES BILIAIRES

- 13 • Traitement adjuvant des cholangiocarcinomes. Un premier standard : La capécitabine. Résultats de l'essai BILCAP
- 14 • Traitement adjuvant des cholangiocarcinomes : Echec du GEMOX, résultats de l'essai français PRODIGE 12
- 15 • Cholangiocarcinomes avancés : Impact des thérapies ciblées.
- 15 • Cholangiocarcinomes avancés : Une altération moléculaire ciblable est présente une fois sur deux.

16 CHC

- 16 • Immunothérapie du CHC avancé : avec CHECKMATE 040, le nivolumab confirme son intérêt dans le CHC avancé
- 17 • Etude de phase III REFLECT : Le lenvatinib, le premier vrai « challenger » du sorafenib dans le CHC avancé.
- 18 • Inhibition de Met dans le CHC avancé : double échec du Tivantinib en 2^{ème} ligne (essais METIV-HCC et Jet-HCC)

19 LES BIOMARQUEURS CIRCULANTS ET TISSULAIRES DU CANCER COLORECTAL

- 19 • ADN tumoral circulant (ADNtc) et cancer du rectum localement avancé ; un excellent marqueur précoce de rechute
- 19 • ADN tumoral circulant (ADNtc) et cancers colorectaux métastatiques
- 20 • Réponse immune : impact de l'immunoscore dans les cancers colorectaux de stade III
- 20 • Classifications moléculaires : quels rôles pronostiques et prédictifs ?



22 RECTUM

- 22 • Chirurgie du cancer du bas et du moyen rectum : la voie coelioscopique.
- 22 • Chirurgie rectale robot-assistée versus laparoscopie versus laparotomie : première étude randomisée

23 TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS DU CÔLON

- 23 • Traitement adjuvant des cancers coliques de stade III : Vers une modulation de la durée du traitement, 3 mois pour les bas risques mais 6 mois pour les hauts risques. Résultats de l'étude internationale IDEA
- 25 • Cancers coliques de stade III à haut risque : une chimiothérapie néoadjuvante serait-elle bénéfique ? Résultats de l'étude de phase II PRODIGE 22

26 CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

- 26 • Apport de la vitamine D3 dans le CCRM pour améliorer la survie : Résultats de l'étude d'intervention SUNSHINE
- 26 • Cancers colorectal métastatique résecable RAS sauvage : pas de cetuximab en néoadjuvant. Nouvelle présentation de l'étude NEW EPOC.
- 27 • Cancer colorectal métastatique : Traitement de première ligne par 5FU + bevacizumab.
- 28 • Cancer colorectal métastatique : Traitement de première ligne par S1+ bevacizumab. Résultats de l'étude japonaise TRICOLOR
- 29 • CCRM RAS Sauvage : Quadrithérapie FOLFOXIRI-panitumumab. Résultats de l'essai «VOLFI».
- 30 • CCR métastatiques RAS sauvage : Pour un maintien de l'inhibition de l'angiogenèse en deuxième ligne. Résultats de l'étude « PRODIGE 18 ».
- 31 • CCRM avec mutation de BRAF, une double inhibition BRAF et EGFR. Résultats de l'étude SWOG 1406.
- 32 • Cancer colorectal métastatique MSI (dMMR) : Le triomphe de l'immunothérapie. Données actualisées du Nivolumab et Ipilimumab dans l'étude CheckMATE-142.
- 32 • Nouvel antiangiogénique oral multicible de recours dans le cancer colorectal métastatique: le fruquitinib.
- 33 • La radio embolisation hépatique dans le CCRM : quelle pertinence clinique ?

34 AGENDA FFCD





CANCERS ŒSOGASTRIQUES

MIRO : L'approche mini-invasive hybride s'impose dans le traitement chirurgical des cancers de l'œsophage.

Mariette C. et al., ESMO 2017- Abstract 6150 PR

L'œsophagectomie à visée carcinologique est un geste à risque.

La recherche d'une moindre morbidité passe par l'évaluation des approches mini-invasives.

MIRO est un essai français de phase III comparant une approche classique (abord abdominal par laparotomie et thoracotomie) à une approche mini-invasive hybride (abord abdominal par coelioscopie associé à une thoracotomie) avec une randomisation per-opératoire.

L'objectif principal était la morbidité grade II-IV à 30 jours, avec comme hypothèse une réduction de 40 à 25 %. L'étude comportait des critères de qualité notamment chirurgicale dont la restriction aux centres entraînés (plus de 25 abords coelioscopiques réalisés).

207 patients porteurs d'un cancer œsophagien résécable (70 % de tiers inf. et 30 % de tiers moyen), adénocarcinome ou épidermoïde (respectivement 60 % / 40 %), sans ou avec traitement pré-

op (25 %), ont été randomisés.

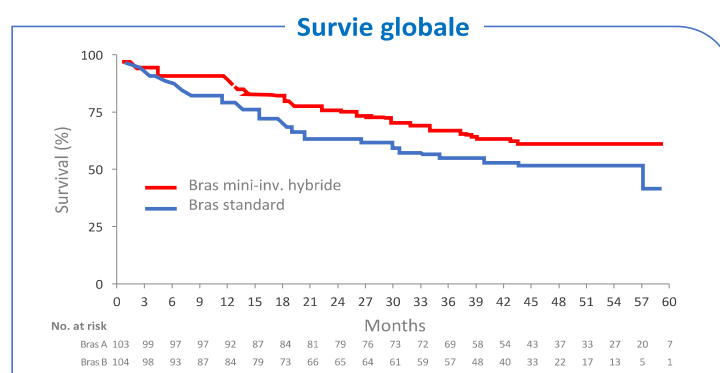
L'objectif principal est clairement atteint avec une réduction de 69 % du risque de complications per- et post-op à 30 jours (35,9 % vs 64,4 %, OR : 0,31 [0,18 - 0,55], $p < 0,001$) et notamment une réduction de 50 % de complications pulmonaires.

Concernant les résultats « carcinologiques » : la qualité de la résection R0 (97 % des cas) et le nombre de ganglions réséqués ($n = 21,5$) étaient équivalents entre les 2 bras, la survie sans récurrence était également identique. Quant à la survie globale, après une médiane de suivi de 49 mois (et un suivi minimal de 3 ans pour tous les sujets survivants), elle est en faveur du bras « mini-invasif hybride »

Au total, l'approche mini-invasive dans le cancer de l'œsophage doit être considérée comme un standard... et relève de centres chirurgicaux experts dans la prise en charge de cette pathologie.

Etude MIRO :

- Amélioration de la survie globale



**SG à 3 ans
67% vs 55%
 $p = 0.054$**

- Au total : L'approche mini-invasive hybride
 - Réduit drastiquement le taux de complications sévères dont les complications pulmonaires
 - Sans impact négatif sur les résultats carcinologiques... au contraire : tendance à une meilleure survie
 - Doit être considérée comme un standard
 - Nécessite une expertise de centre

C. Mariette et al., ESMO® 2017, Abs 6150-PR



Cancers de l'œsophage : la place des anti-EGFR revisitée.

Moehler H. et al., ASCO 2017, - Abstract 4011

Ruhstaller T. et al., ASCO 2017- Abstract 4019

La place des anti-EGFR dans le traitement des cancers de l'œsophage a déjà été évaluée dans les cancers de l'œsophage traités par radio-chimiothérapie concomitante à visée exclusive avec des résultats clairement négatifs (études SCOPE et RTOG 0436).

Deux situations complémentaires ont fait l'objet d'études :

- H. Moehler et al., # 4011, ASCO 2017, en situation métastatique (pour les carcinomes épidermoïdes) :

Dans l'étude allemande POWER l'intérêt de l'association du Panitumumab à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne par Cisplatine-5FU a été évaluée en phase III. L'analyse intermédiaire, après l'inclusion de 146 malades, a entraîné l'arrêt de l'étude pour futilité : aucune différence de médiane de survie globale (objectif principal) entre les 2 bras : 9,4 (bras Pmab) + 10,2 mois, ni en termes de survie sans progression : respectivement 5,3 vs 5,8 mois).

- T. Ruhstaller et al., #4019, ASCO 2017, en situation de résecabilité :

Dans l'étude suisse SAKK75/08 l'intérêt de l'association du Cetuximab à la séquence chimio (Docétaxel - CisPlatine) suivie de radio-chimio pré-opératoire (et reprise du cetuximab en post-opératoire dans le bras test) a été étudiée en phase III. Près de 2/3 avaient un adénocarcinome. L'objectif principal (survie sans progression) n'est pas atteint. On notera néanmoins un meilleur contrôle local dans le bras cetuximab et l'absence de différence significative de toxicité et de complications post-opératoires.

Au total : 2 études de phase 3 négatives démontrant l'absence de bénéfice des anti-EGFR dans le cancer de l'œsophage non sélectionnés sur les biomarqueurs, en situation métastatique et en néo/adjuvant à visée curative.

Immunothérapie et cancer gastrique.

L'intérêt des immunothérapies des « check-points immunitaires » dans le cancer gastrique est confirmé. Des données supplémentaires d'études de phase I/II dans ce domaine ont été communiquées :

1. Etude CheckMate-032 : Janjigian YY. et al., ASCO® 2017 - Abstract 4014.

Cette étude, dont les résultats ont été actualisés, a évalué le Nivolumab (anticorps monoclonal humain de type IgG4 anti-PD1) seul ou en association avec l'Ipilimumab (Ac anti-CTLA) x 4 cures [2 posologies différentes] suivi de Nivolumab jusqu'à progression (ou intolérance) chez des 160 patients occidentaux atteints de cancer gastrique ou du cardia en 2^{ème} ligne ou plus.

- Les taux de réponses obtenus confirment l'activité du Nivolumab seul et associé à l'Ipilimumab dans une population occidentale
- Ils n'étaient pas corrélés à l'expression de PDL1.

Des études de phase III sont d'ores et déjà en cours avec ces différentes immunothérapies dans le cancer gastrique en monothérapie et en association, en 1^{ère} ligne ou plus.

2. Essai ATTRACTION-02 : Boku et al., ESMO 2017- Abstract 617.

ATTRACTION est une étude asiatique de phase III randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt du **Nivolumab (nivo, Ac anti-PD1), versus placebo** chez 493 patients prétraités par au moins 2 lignes (randomisation 2 : 1).

L'étude, initialement communiquée à l'ASCO GI 2017, était positive sur son critère principal de survie globale (SG) : médiane SG de 5,4 versus 4,1 mois, HR 0,63, $p < 0,0001$ (J Clin Oncol 2017 ; 35, suppl 4s abs 2).

Sur la base d'un suivi médian de 15,3 mois, les données actualisées montrent le maintien du bénéfice à 2 ans avec un taux de réponse de 12 % versus 0 %, une survie à 24 mois de 12 % versus 5 % soit une médiane de SG de 5,3 mois versus 4,1 mois (HR 0,62, $p < 0,0001$).

Concernant les analyses non planifiées de PDL1 (n=166 pts PDL1 < 1 % et n=36 pts PDL1 ≥ 1 %), il n'existait pas de différence d'efficacité du nivo selon le niveau d'expression.

Concernant enfin les effets secondaires, le taux de toxicités tous grades et de grade 3/5 était de 43 % et 11 % respectivement.



Il s'agissait de la première étude de phase III dans cette indication, positive de surcroît (qui sera très prochainement publiée dans le Lancet).

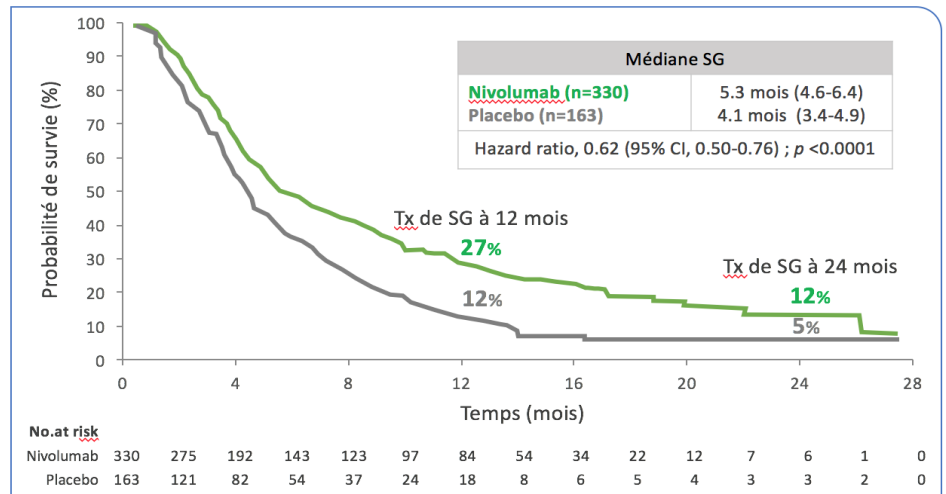
3. KEYNOTE-059 (Wainberg Z. et al., ESMO 2017 - Abstract LBA28)

KEYNOTE-059 est une étude non comparative évaluant le taux de réponse du Pembrolizumab (pembro), anticorps anti-PD1, dans 3 cohortes de patients se différenciant selon la ligne de traitement, l'expression tumorale immuno-histochimique de PDL1 à l'inclusion et l'association ou non à une chimiothérapie (CT) :

- Cohorte 1 : n=259 patients prétraités, quel que soit le statut PDL1, Pembro seul,
 - Le taux de réponse était de 11,6 % et de 15,5 % pour les patients avec tumeur surexprimant PD-L1 (vs 5,5 % si PD-L1 négatif)
 - La durée de réponse était de 8,1 mois.
- Cohorte 2 : n=25 patients en 1^{ère} ligne, statut PDL1+, Pembro + CT,
 - Le taux de réponse est de 60 % et le taux de stabilisation de 32 %.
 - La médiane de survie sans progression était de 6,6 mois et la survie globale atteint presque 21 mois...
- Cohorte 3 : n=31 patients en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut

ATTRACTION-02 : Survie globale actualisée

- Médiane de suivi : **15,7 mois** (12.1-27.2)



Boku N et al., ESMO® 2017, Abs 617

PDL1, Pembro seul,

- Le taux de réponse était de 26 % avec le Pembro en monothérapie en première ligne.

La toxicité de grade 3/5 était de 18 % et 23 % pour le pembro seul (cohorte 1 et 3) et de 76 % en cas d'association avec la CT (cohorte 2) dont une nette majorité d'effets non immunologiques.

Ces données montrent que l'immunothérapie est efficace dans les cancers gastriques avancés. Les études de phase III de première ligne et en association avec la CT sont en cours (KEYNOTE-062) afin de valider ces résultats et pour permettre également de préciser l'intérêt du statut PDL1.

Cancers gastriques avancés surexprimant HER 2 : Résultats de l'étude de phase III JACOB.

Taberero J. et al., ESMO 2017 - Abstract 616

La double inhibition d'HER2 basée sur l'association Trastuzumab (Tmab) et Pertuzumab (Pmab) a démontré son efficacité dans les tumeurs mammaires HER2+ (NEJM 2015 ; 372 : 724-34 et NEJM 2017 ; 377 : 121-31). Dans ce contexte, l'objectif de la phase III JACOB était d'évaluer l'intérêt de la double inhibition Tmab+Pmab associée à la chimiothérapie 5FU/capecitabine (chimio) en première ligne des cancers gastriques avancés HER2+ (IHC 3+ ou 2+ confirmée en FISH).

Au total, 780 patients présentant un cancer gastrique ou de la jonction HER2+ ont été randomisés entre le bras de référence Tmab + placebo + Chimio versus Tmab + Pmab + Chimio. L'objectif principal était la survie globale (SG) avec une hypothèse d'amélioration de 4,3 mois (19,3 versus 15 mois, HR 0,77) en faveur du bras expérimental.

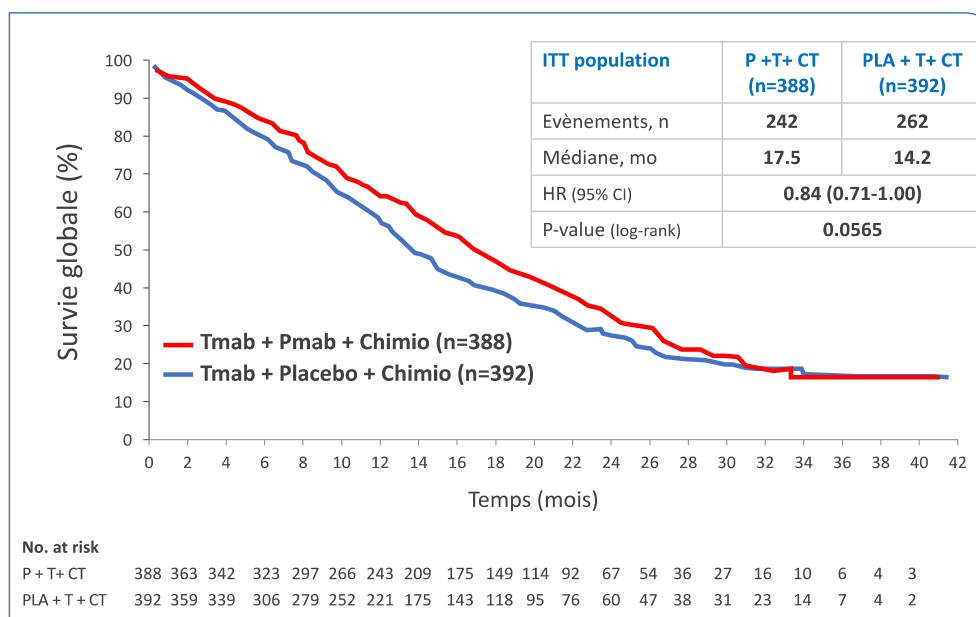
Comme attendu, les deux bras étaient équilibrés avec notamment une prédominance masculine (75,8 versus 82,4 %), de

tumeur gastrique (71,6 % vs 65 %), et de type histologique intestinale (91 % versus 89,3 %) dans les bras Tmab + Pmab + Chimio et Tmab + placebo + Chimio, respectivement. 66,8 % des tumeurs avaient une IHC 3+ pour HER2 dans les 2 bras.

L'étude n'a pas atteint son objectif avec une augmentation non significative de 3,3 mois de la SG, respectivement 17,5 versus 14,2 mois (HR 0,84, $p=0,0565$). Aucun bénéfice particulier n'a été observé dans l'analyse de sous-groupes.

La survie sans progression et le taux de réponse étaient également numériquement plus importants dans le bras Tmab + Pmab + Chimio (respectivement 8,5 versus 7 mois et 56,7 % versus 48,3 %). Le profil de toxicité n'était pas différent avec également moins de 0.5 % de dysfonction ventriculaire dans les 2 bras.

JACOB : Survie globale



Tabernero et al., ESMO® 2017, Abs 616

L'association Tmab + chimio reste donc le traitement de référence en première ligne des cancers gastriques avancés HER2+.

FLOT4 : nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire des adénocarcinomes gastriques et du cardia résécables.

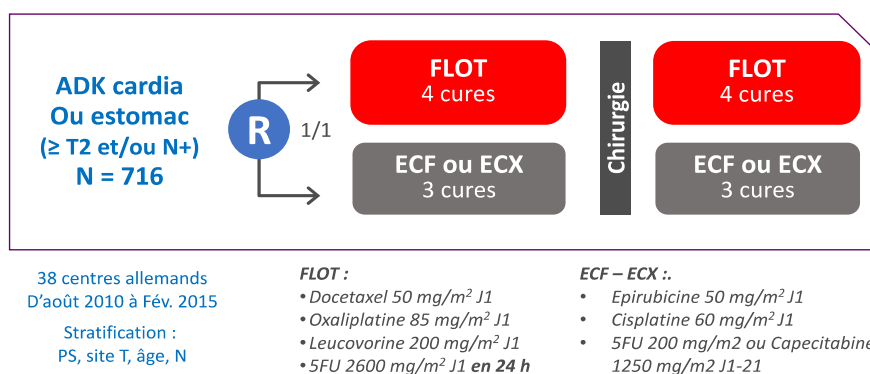
Al-Batran SE. et al., ASCO® 2017- Abstact 4004 et Al-Batran SE. et al., ESMO 2017- Abstact LBA27-PR

Le traitement standard des adénocarcinomes gastriques et du cardia résécables, établi par les études MAGIC et ACCORD2 (1, 2), repose sur une chimiothérapie péri-opératoire (respectivement ECF et 5FU-Platine)... En pratique, la bithérapie FOLFOX est le schéma le plus souvent utilisé en France.

L'étude allemande de phase III (n = 716) « FLOT4 » a évalué l'intérêt du schéma FLOT (Taxotère + Oxaliplatine - 5FU) par rapport au classique ECF (ou ECX) selon le schéma MAGIC avec pour objectif l'amélioration de la survie globale.

Les données de réponses histologiques de la phase II de cette étude avaient déjà laissé

FLOT4-AIO (phase III) : schéma de l'étude



→ Objectif : Survie globale

(HR : 0,76, puissance 80%, survie med. bras contrôle 25 mois)

SE. Al-Batran et al., ASCO® 2017, Abs 4004



suggérer la supériorité du FLOT (3).

Aujourd'hui le FLOT s'impose clairement avec une amélioration de la survie globale et sans progression, sans majoration de la toxicité ni des complications opératoires :

La médiane de survie atteint 50 mois (vs 35 mois dans le bras contrôle, conforme aux données des études antérieures) et le taux de survie à 3 ans atteint pour sa part 57 % (vs 48 %).

Les données complémentaires présentées à l'ESMO montrent que la meilleure efficacité du FLOT est retrouvée dans tous les sous-groupes pour lesquels l'application de ce standard semblait faire débat au sein de la communauté médicale : les sujets âgés (> 70 ans), les adénocarcinomes à cellules indépendantes, les « Siewert 1 » (24 % des malades de cette étude), les stades T1-2, les stades N0.

Par ailleurs concernant la population globale, l'analyse multivariée confirmait que, outre le fait de recevoir du FLOT (vs ECX/ECF), les facteurs associés à une meilleure survie étaient : un primitif gastrique (vs cardia), le statut N0 (vs N+), les stades T1-2 (vs T3-4), le grade histo G1-2 (vs G3-4) et l'absence de cellules indépendantes (vs signet ring).

Cette étude permet donc de modifier dès maintenant notre standard thérapeutique et d'adopter le schéma FLOT dans le traitement péri-opératoire des adénocarcinomes de l'estomac et du cardia résécables quel que soit le sous-groupe.

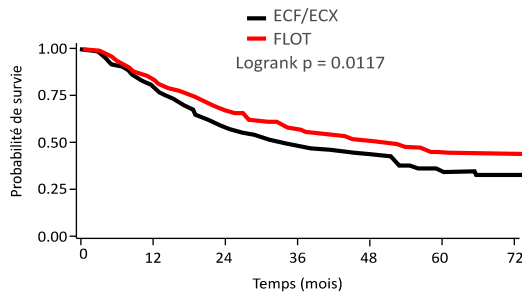
1 : Cunningham D et al., *N Engl J Med* 2006 ; 355:11-20

2 : Ychou M et al., *J Clin Oncol* 29 : 1715-1721.

3 : Al Batran E et al., *Lancet Oncol.* 2016 17(12) :1697-1708

FLOT4-AIO : Survie Globale (objectif principal)

Suivi médian : 43 mois



	ECF/ECX	FLOT
mOS	35 mois	50 mois
	[27-46]	[38-na]

HR 0.77 [0.63 – 0.94]
p = 0.012 (log rank)

Taux de SG *	ECF/ECX	FLOT
2y	59%	68%
3y	48%	57%
5y	36%	45%

* Tx de SG projetés

SE. Al-Batran et al., ASCO® 2017, Abs 4004

PANCRÉAS

Ciblage du stroma tumoral par une hyaluronidase pégylée : Etude de phase II HALO.

Hingorani SR. et al., ASCO® 2017 - Abstract 4008.

Une des explications du mauvais pronostic des adénocarcinomes pancréatiques est l'importance du stroma tumoral. Un des composants de ce stroma est l'acide hyaluronique (HA) dont un taux élevé est corrélé avec un mauvais pronostic. Une hyaluronidase pégylée (PEGPH20) a été développée pour augmenter l'efficacité de la chimiothérapie.

Cette étude de phase II randomisait des patients atteints d'adénocarcinome pancréatique métastatique, non préalablement traités, entre une chimiothérapie par **Gemcitabine + nab-Paclitaxel avec ou sans PEGPH20**.

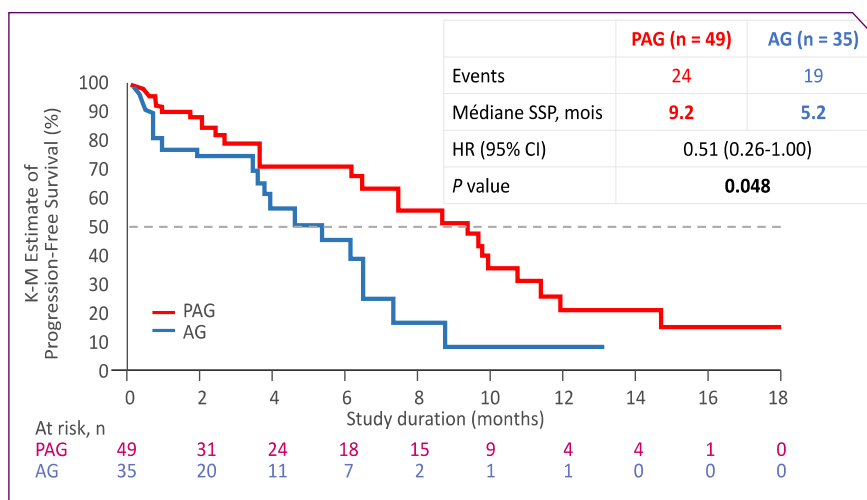
L'objectif principal était la survie sans progression avec également le taux d'événements thromboemboliques. En effet l'étude a été menée en deux parties, la première phase sur 146 patients avait montré la nécessité d'un traitement anticoagulant préventif par



HBPM pour éviter une sur-morbidité thromboembolique liée à l'utilisation de PEGPH20. Après une première analyse, 133 patients supplémentaires ont été inclus avec comme but d'évaluer les résultats sur une sous population tumorale à stroma riche en HA (> 50 % en IHC). Au total les données d'efficacité concernaient donc 279 patients dont 80 HA+. Globalement l'objectif principal de l'étude était atteint avec une augmentation modeste mais significative de la SSP sur l'ensemble de la population : 6 vs 5,3 mois (HR 0,73, $p = 0,045$). Cet avantage se creusait chez les patients HA+ : 9.2 vs 5.2 mois (HR 0,51, $p = 0,048$).

Gemcitabine-Nab paclitaxel +/- PEGPH20 (phase II)

• Survie sans progression chez les HA-High – étapes 1 et 2



SR. Hingorani et al., ASCO® 2017, Abs 4008

Sur le plan de la toxicité, l'utilisation systématique d'une HBPM à visée préventive permettait l'absence de sur-morbidité thromboembolique (28% d'événements dans les deux bras). Le taux de réponse apparaissait augmenté par le PEGPH20 : 40 % vs 33 % (45 % vs 31 % si HA+). Enfin dans une analyse exploratoire la survie globale semblait en faveur du bras expérimental en cas de tumeur HA+ (11,5 mois vs 8,5 mois, NS).

Devant ces résultats intéressants, il a été mis en route une étude de phase III internationale (HALO 301) comparant ces schémas thérapeutiques dans une population de patients avec tumeur HA+ (IHC réalisée de façon centralisée en Californie) actuellement ouverte dans plusieurs centres en France.

GRASPANC : succès (en phase II) d'une arme métabolique dans le cancer du pancréas.

Hammel P. et al., ESMO® 2017 - Abstract 621PD

De nombreux cancers ont un besoin accru d'acides aminés (AA) spécifiques et développent une « addiction métabolique » (nécessitant une majoration de l'apport exogène et/ou de la synthèse de novo de certains AA). La L-Asparaginase catalyse l'hydrolyse de la L-Asparagine, résultant en une déprivation intra-sanguine de L-Asparagine. Elle est validée dans le traitement de certaines hémopathies. Dans ce contexte, l'Asparagine synthétase (ASNS) serait un facteur de résistance à la L-Asparaginase.

GRASPANC : Schéma

- ADK pancréas M+
- 2^{ème} ligne, prétraités par chimio (base de gemcitabine ou par FOLFIRINOX)
- PS 0 ou 1

N=141
(70% ASNS 0/1, 30% ASNS 2/3)

R

1:1

Gemcitabine ou FOLFOX
+ Eryaspase
(N = 95)

Gemcitabine ou FOLFOX
(N=46)

Eryaspase : (100 IU/Kg J3 et J17 toutes les 4 semaines)
6 cycles

Objectif principal :

- SSP et SG chez pts avec une expression tumorale de ASNS nulle ou faible (0/1+ en IHC)
- Objectif d'HR < 0.85 pour la SSP ou la SG

P. Hammel et al., ESMO® 2017, Abs 621PD

L'Eryaspase est de la L-Asparaginase encapsulée



dans des hématies. Déjà validée dans la LAL en rechute, elle est maintenant évaluée, en association à la chimiothérapie de 2^{ème} ligne, dans le cancer du pancréas par l'essai randomisé GRASPANC.

141 patients, relevant d'un traitement de 2^{ème} ligne par Gemcitabine ou FOLFOX, ont été randomisés (1:2) entre **chimio versus chimio + Eryaspase** (100 IU/Kg J3 et J17 toutes les 4 semaines) jusqu'à progression.

L'objectif principal était la survie sans progression et la survie globale chez les patients avec une expression tumorale de ASNS nulle ou faible (0/1+ en IHC) avec un objectif d'HR < 0.85 pour la SSP ou la SG. Les objectifs

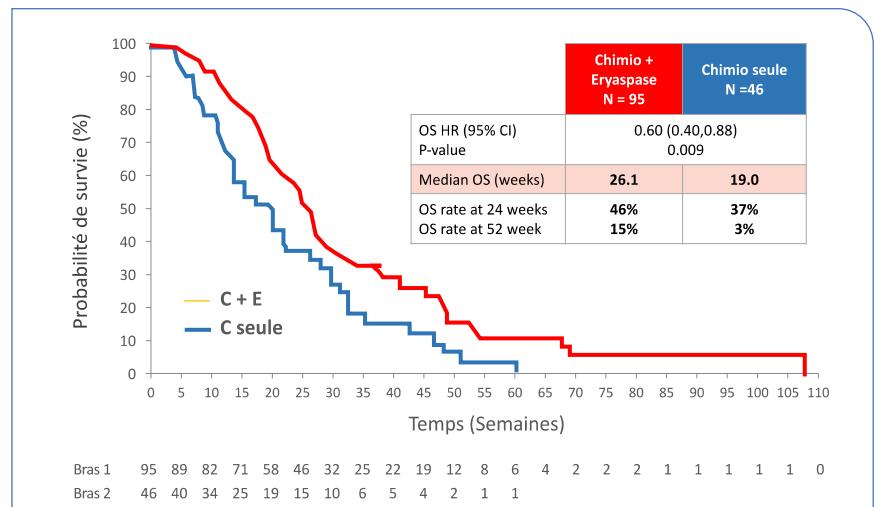
secondaires concernaient l'ensemble de la population (SSP, SG, taux de RO, tolérance).

Les résultats sont positifs avec HR de 0,73 ($p = 0,05$) pour la survie sans progression et de 0,62 pour la survie globale ($p = 0,17$) dans cette population ASNS 0/1+ (70 % de l'effectif)

De plus, l'amélioration du risque de progression (médiane SSP 8,6 vs 7 mois, HR de 0,59, $p = 0.011$) et du risque de décès (HR de 0,57, $p = 0.03$) était également observée dans la population totale ; le taux de réponse était de 11,6 % vs 6,5 %. La tolérance globale était bonne avec comme principaux effets secondaires : asthénie, nausées et vomissements, hématotoxicité dans les 2 bras.

Une approche positive et encourageante... à élargir (le niveau d'expression tumorale d'ASNS ne semblant pas être prédictif) et à explorer maintenant à plus large échelle.

GRASPANC : Survie globale en pop° globale



P. Hammel et al., ESMO® 2017, Abs 621PD



VOIES BILIAIRES

Traitement adjuvant des cholangiocarcinomes. Un premier standard : La capecitabine. Résultats de l'essai BILCAP.

Primrose JN. et al., ASCO® 2017 - Abstract 4006

Jusqu'à présent aucun traitement adjuvant n'avait été validé après résection d'un cholangiocarcinome.

L'essai de phase III anglais BILCAP a comparé la **Capecitabine (1250 mg/m² X2/j - 8 cycles) versus la surveillance** chez 447 patients opérés, avec pour objectif principal la survie globale. Après ajustement sur des paramètres pronostiques (statut N, grade, sexe), la Capecitabine était associée à une amélioration significative de la survie globale alors que ce bénéfice de survie, bien qu'important en terme de médiane (51,1 mois vs 36,4 mois), n'était initialement pas statistiquement significatif. La survie sans récurrence était par ailleurs significativement améliorée par la Capecitabine dont le profil de tolérance était conforme à celui attendu avec cette molécule.

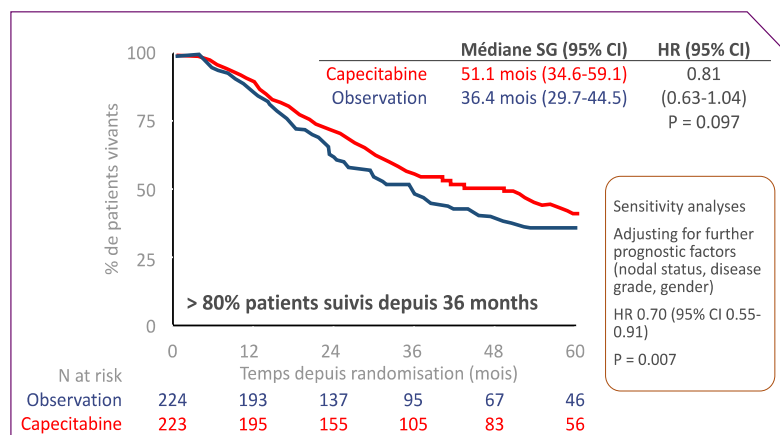
Ces résultats placent la Capecitabine comme le nouveau standard en adjuvant des cancers des voies biliaires.



Essai BILCAP

Capecitabine versus surveillance en adjuvant

• Survie globale (objectif principal)

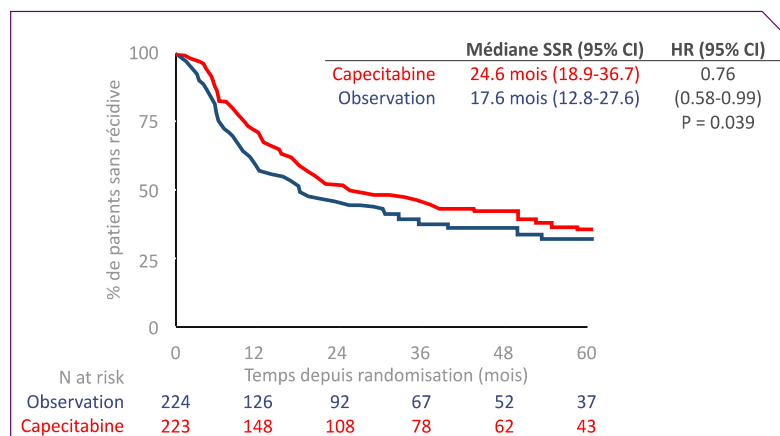


JN. Primrose et al., ASCO® 2017, Abs 4006

Essai BILCAP

Capecitabine versus surveillance en adjuvant

• Survie sans récurrence



JN. Primrose et al., ASCO® 2017, Abs 4006



Traitement adjuvant des cholangiocarcinomes : Echec du GEMOX, résultats de l'essai français PRODIGE 12.

Edeline J. et al., ESMO 2017 - Abstract LBA29



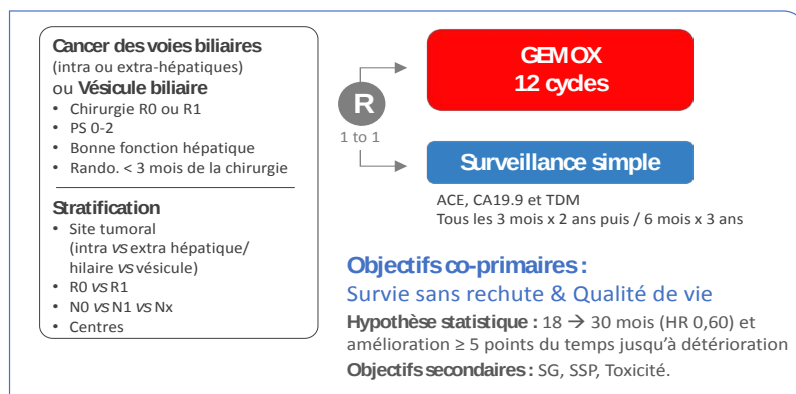
La question de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante après résection d'un cholangiocarcinome avait cependant été explorée pour la première fois par l'essai randomisé de phase III français PRODIGE 12, dévoilé initialement à l'ASCO GI en janvier (Edeline et al., ASCO GI 2017, Abst 225) et dont des résultats actualisés complémentaires ont été présentés à l'ESMO.

Cette étude de phase III a inclus 196 patients opérés (résection R0 ou R1) dans les 3 mois précédents d'un cholangiocarcinome intra-biliaires (45 %) ou extra-biliaire ou de la vésicule (20 %) et randomisés entre **GEMOX versus surveillance**. L'objectif principal était double : améliorer la survie sans récurrence (HR : 0,60 était visé !) et la qualité de vie (diminution du temps jusqu'à détérioration). Il n'a pas été atteint, la différence en SSR n'atteignant pas le niveau de significativité requis : 30,4 mois (bras GEMOX) vs 18,5 mois, HR : 0,88 [0,62 - 1,25], $p=0,47$, après une durée du suivi médian : 46,5 mois ; sans différence de qualité de vie.

L'analyse en sous-groupes ne montre pas, non plus, d'effet dans les groupes à risque connus de rechute : R1 (13 % de la population) et N+ (35 %).

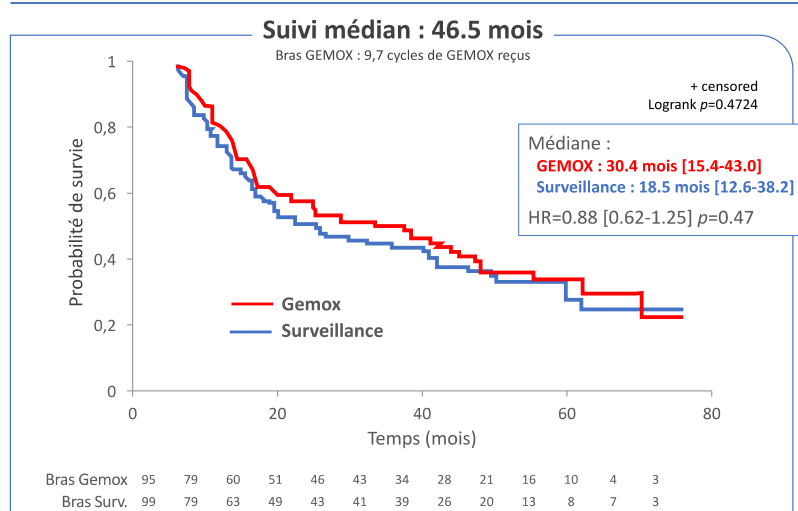
On ne pourra cependant pas se retenir d'exprimer quelques regrets vis-à-vis cette l'étude PRODIGE 12 dont les résultats négatifs du GEMOX pourraient s'expliquer en partie par une survie meilleure que prévue dans le bras contrôle et une population différente de celle de BILCAP (plus de cholangiocarcinomes intra-hépatiques, moins de résection R1...). **La Capecitabine constitue donc pour l'instant le nouveau standard de traitement adjuvant du cholangiocarcinome opéré...** En attendant les résultats à venir de l'essai ACTICCA-01 (évaluant le Gem-Cis).

PRODIGE 12 : Phase III - GEMOX adjuvant

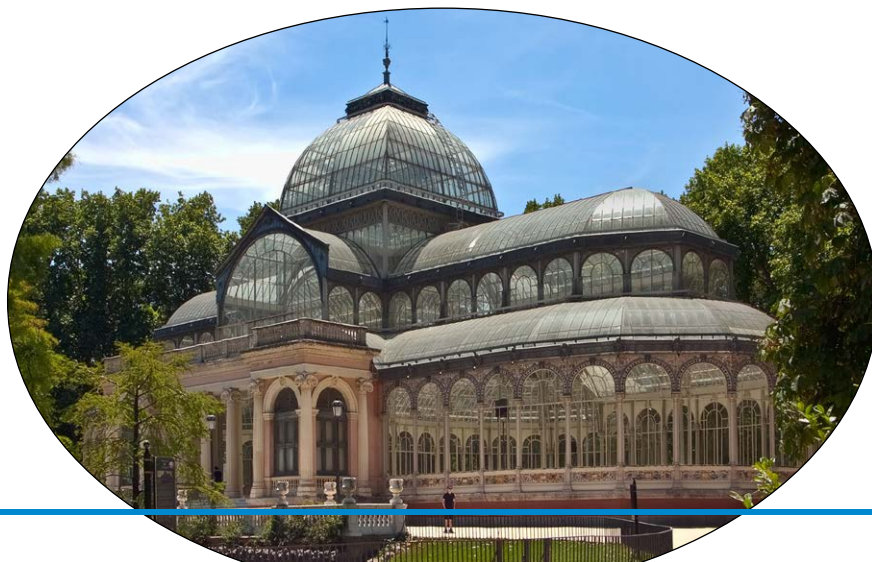


J. Edeline et al., ESMO® 2017, Abs LBA 29

PRODIGE 12 : Résultats survie sans récurrence



J. Edeline et al., ESMO® 2017, Abs LBA 29





Cholangiocarcinomes avancés : Impact des thérapies ciblées.

Mazzaferro V. et *al.*, ASCO® 2017 - Abstract 4017

Lowery MA. et *al.*, ASCO® 2017 - Abstract 4015

Kim RD. et *al.*, ASCO® 2017 - Abstract 4016

Le récent démembrement moléculaire des cholangiocarcinomes (CCK) a permis de mettre en lumière de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques. Des thérapies ciblées ont ainsi été développées et font l'objet de plusieurs essais de phase précoce en 2^{ème} ligne et plus :

- Un ITK pan-FGFR (ARQ 087), évalué dans un essai de phase I/II regroupant 35 CCK intra-hépatiques avec altération de FGFR2 (fusion, mutation ou amplification), présente dans 20 % des cas. Avec un profil de toxicité acceptable (hyperphosphatémie 66 %, sécheresse buccale et fatigue 30 - 40 %, principalement de grade 1-2), cet ITK a permis d'obtenir une réponse objective et une stabilisation dans 17 % et 62 % des cas.
(V Mazzaferro, et *al.*, ASCO® 2017, Abs 4017)
- Un inhibiteur oral de IDH1 muté (AG-120), évalué dans un essai de phase I ayant inclus 73 CCK intrahépatiques porteurs d'une mutation de IDH1. Ces mutations sont responsables de la production d'un oncométabolite, D-2-hydroxyglutarate (2-HG), responsable de dérégulations épigénétiques et génétiques oncogéniques. Avec un taux de réponse objective et de stabilisation de 5 % et 56 % et une SSP médiane de 3,8 mois chez des patients lourdement pré-traités, cette thérapie ciblée bien tolérée a été jugée suffisamment intéressante pour être désormais évaluée dans un essai de phase III versus placebo (MA Lowery, et *al.*, ASCO® 2017, Abs 4015).
- Le trametinib, inhibiteur de MEK, n'a pas remporté, quant à lui, la conviction face à une fluoropyrimidine (5FU/capecitabine) dans un essai de phase II arrêté prématurément pour futilité (RD Kim et *al.*, ASCO® 2017, Abs 4016).

Cholangiocarcinomes avancés : Une altération moléculaire ciblable est présente une fois sur deux.

Verlingue L. et *al.*, ESMO 2017 - Abstract 726

Le programme français MOSCATO a permis la réalisation d'un profilage moléculaire chez des patients avec cancer avancé pré-traité (n = 1035), pour identification d'une altération moléculaire ciblable par une thérapie ciblée permettant au patient d'être traité dans le cadre d'un essai clinique, ou à défaut, à titre compassionnel. Le critère d'évaluation principal était le rapport de la SSP sous traitement expérimental (SSP2) sur celle observée avec la ligne de traitement précédente (SSP1) ; le traitement expérimental étant considéré efficace si SSP2/SSP1 > 1,3.

Parmi les 1035 malades inclus dans MOSCATO, 43 étaient atteints de cholangiocarcinome (médiane de 2 lignes antérieurement reçues). Parmi eux 34 ont pu être analysés et une cible a été identifiée chez 23 (68 %), notamment FGFR, AKT, NOTCH, IDH1... et 18 d'entre eux ont pu avoir d'un traitement ciblé. Ce traitement ciblé était efficace (SSP2/SSP1 > 1,3) chez 50 % des patients. On notait également : un taux de réponse objective de 33 %, SSP ≥ 6 mois chez 37 %, une survie globale de 17 mois vs 5 mois chez les contrôles non traités de façon ciblée (p=0,008).

Au total, une proportion importante de cholangiocarcinomes présente des altérations moléculaires ciblables et le ciblage thérapeutique personnalisé est efficace chez ces patients sans aucun autre recours thérapeutique. Dans l'attente de développement d'études plus avancées il faut donc penser à « screener » ces patients pour des études de phase précoce.



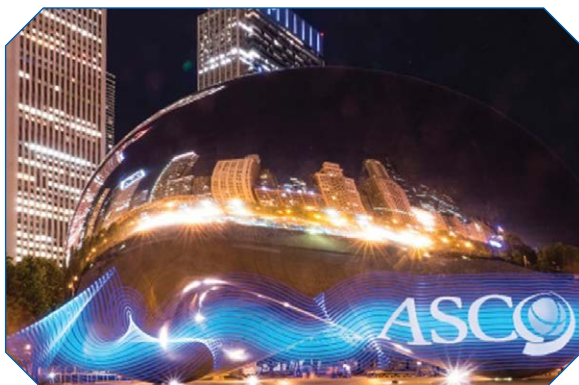
Immunothérapie du CHC avancé : avec CHECKMATE 040, le nivolumab confirme son intérêt dans le CHC avancé

Crocenzi TS. et al., ASCO® 2017 - Abstract 4013

L'essai de phase I/II CheckMate 040 a évalué la tolérance du nivolumab (Achimain anti-PD-1 de type IgG4) à des doses croissantes toutes les 2 semaines chez des patients ayant un CHC avancé Child-Pugh ≤ B7, infectés par HBV, HCV ou non infecté naïfs de Sorafenib ou progressant sous ce traitement. Les résultats très prometteurs de la phase d'escalade de dose sur 47 patients avaient été présentés à l'ASCO l'année dernière et ont été récemment publiés (El Khoueiry et al., Lancet 2017).

Les résultats de survie et de réponse chez l'ensemble des 262 patients inclus dans l'essai ont été présentés selon leur statut naïf (n = 80) ou prétraité (n=182) par Sorafenib. Avec un profil de tolérance toujours favorable, cette immunothérapie conforte son intérêt en termes de réponse objective (autour de 15-20 %) et de stabilisation (35-40 %), que les patients aient reçu ou non du sorafenib et quel que soit le statut infectieux (figure). Les survies sont également particulièrement longues (15 mois chez les patients prétraités et 28 mois chez les naïfs).

Fort de ces résultats, le nivolumab poursuit donc sa route dans un essai de phase III versus placebo en première ligne (CheckMate 459).



Immunothérapie du CHC :

Phase I/II avec le Nivolumab (CheckMate 040)

- Ph I/II : CHC non résécable, prétraité ou non par sorafenib, Child ≤ B7

ESCALADE DE DOSE (n=48)



EXTENSION (n=214)

PD sous sorafenib (n=56)
3 mg/kg
Sorafenib-naïve ou intolérant (n=57)
3 mg/kg
HCV+(n=50)
3 mg/kg
HBV+ (n=51)
3 mg/kg

Nivolumab toutes les 2 semaines pendant 2 ans maximum (imagerie/6 semaines)

Critères principaux :

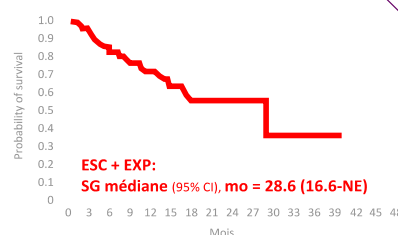
- Tolérance (phase d'escalade de dose)
- Tx de réponse objective (phase d'extension)

TS. Crocenzi et al., ASCO® 2017, Abs 4013

Immunothérapie du CHC :

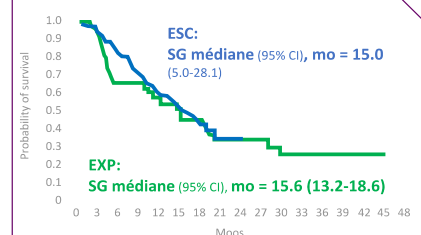
Phase I/II avec le Nivolumab (CheckMate 040)

Sorafenib Naïve



OS rate (95% CI), %	ESC + EXP
12 mois	73 (61.3-81.3)
18 mois	57 (44.3-67.1)

Pré-traité Sorafenib



OS rate (95% CI), %	ESC	EXP
12 mois	58 (40.2-72.2)	60 (51.4-67.5)
18 mois	46 (29.5-61.7)	44 (35.3-51.9)

- Résultats très encourageants
- Phase III nivolumab vs sorafenib en 1^{ère} ligne en cours (CheckMate 459)

TS. Crocenzi et al., ASCO® 2017, Abs 4013



Etude de phase III REFLECT : Le lenvatinib, le premier vrai « challenger » du sorafenib dans le CHC avancé.

Cheng A. et al., ASCO 2017 - Abstract 4001

Vogel A. et al., ESMO 2017 - Abstract 618

Finn R. et al., ESMO 2017 - Abstract LBA30

Jusqu'à présent seul le sorafenib est positionné en 1^{ère} ligne de traitement systémique des CHC avancés. Le lenvatinib est un inhibiteur tyrosine kinase multicibles VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFRα, RET et Kit ; il a été évalué dans cette même indication.

Une étude de phase III randomisée, l'étude REFLECT, (Cheng A et al., ASCO 2017) a permis de démontrer la non infériorité en survie globale du **Lenvatinib** versus le **standard actuel représenté par le Sorafenib** (13,6 vs 12,3 mois) chez 954 patients traités en première ligne d'un CHC avancé. Autres faits marquants, la survie sans progression (7,4 vs 3,7 mois) et le taux de réponse (24,1 vs 9,2 %), critères secondaires de l'étude, étaient significativement augmentés dans le groupe lenvatinib.

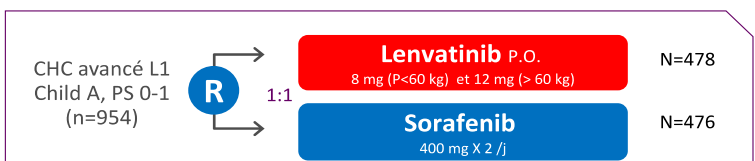
Deux communications de l'ESMO (Vogel A et al., ; Finn R et al.) ont permis de comparer la tolérance des deux traitements via l'évaluation des questionnaires de qualité de vie (QdV) (EORTC-QLC-30 et EORTC-QLC-18 spécifique CHC) (Abs 618) et d'explorer les potentiels biomarqueurs sanguins et tissulaires (LBA30) :

Concernant la qualité de vie (Abs 618), et sur la base d'un taux très élevé de retour de questionnaires (> 98 %), le profil de tolérance du lenvatinib était significativement meilleur pour les capacités fonctionnelles quotidiennes, l'aspect nutritionnel, la douleur, la toxicité digestive (diarrhée) et l'image corporelle avec une différence significative. Ceci s'illustrait par un allongement significatif du temps médian jusqu'à détérioration en faveur du lenvatinib pour ces symptômes, respectivement 2 vs 1,9 mois ($p=0,0098$) pour les capacités fonctionnelles, 4,1 vs 2,8 mois ($p=0,006$) pour la nutrition, 2 vs 1,8 mois ($p=0,006$) pour la douleur, 4,6 vs 2,7 mois ($p<0,0001$) pour la diarrhée et (2,8 vs 1,9 mois, $p=0,0041$) pour l'image corporelle. Il n'existait pas de différence pour l'ensemble des autres symptômes.

Phase III REFLECT

Lenvatinib vs sorafenib en 1^{ère} ligne du CHC avancé

Phase III internationale de non infériorité



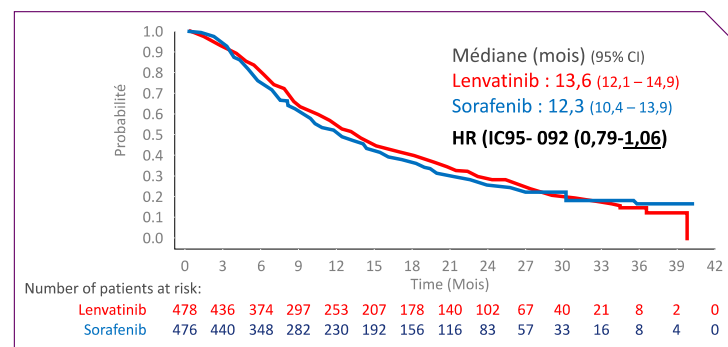
- Stratification :
 - Région
 - Invasion vasculaire
 - PS
 - Poids
 - Objectif principal : survie globale
 - Objectifs secondaires : PFS, TTP, tolérance, ORR, QoL
- ➔ **Non-infériorité démontrée si limite sup de l'IC95% du HR <1,08**

AL. Cheng et al., ASCO® 2017, Abs 4001

Phase III REFLECT

Lenvatinib vs sorafenib en 1^{ère} ligne du CHC avancé

• Survie globale (objectif principal)



Survie globale : Lenvatinib non-inférieur dans tous les sous-groupes

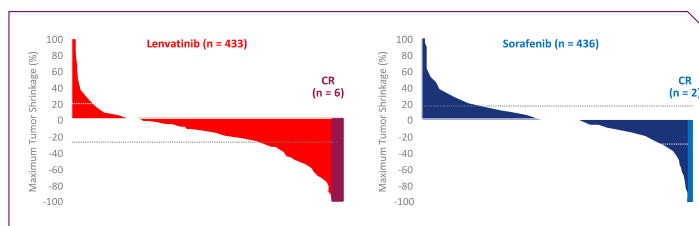
AL. Cheng et al., ASCO® 2017, Abs 4001

Phase III REFLECT

Lenvatinib vs sorafenib en 1^{ère} ligne du CHC avancé

• Autres résultats sur les critères secondaires

	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)	HR (IC 95%)	p
PFS m (mois)	7,4	3,7	0,66 (0,57-0,77)	<0,00001
TTP m (mois)	8,9	3,7	0,63 (0,53-0,73)	<0,00001
ORR (%)	24,1	9,2	-	<0,001



AL. Cheng et al., ASCO® 2017, Abs 4001



Concernant les biomarqueurs (LBA30), si aucune conclusion ne peut être formulée compte tenu du faible nombre de patients (n=114 pour l'analyse sanguine et 58 pour l'analyse tissulaire), une différence d'efficacité des deux molécules a été observée en fonction de l'expression tissulaire du couple VEGF et FGF. Les analyses sanguines n'ont pas apporté de résultats particulièrement

probant à ce stade.

En résumé, **les résultats de cette large étude de phase III montrent que le lenvatinib présente à la fois un profil d'activité et de tolérance plus favorable que le sorafenib**. On ne dispose cependant pas d'information actuellement sur une éventuelle demande d'obtention d'AMM dans cette indication.

Inhibition de Met dans le CHC avancé : double échec du Tivantinib en 2^{ème} ligne (essais METIV-HCC et Jet-HCC).

Rimassa L. et al., ASCO® 2017 - Abstract 4000, Kobayashi S et al., ESMO 2017 - Abstract 619

Faisant suite à une étude de phase II prometteuse (Santoro et al. Lancet Oncol. 2013), l'essai international occidental de phase III METIV-HCC a comparé l'anti-Met Tivantinib au placebo en 2^{ème} ligne des CHC avancés surexprimant c-Met après progression ou intolérance sous sorafenib (Rimassa et al., ASCO 2017)

Au total, 340 patients Child A avec PS 0-1 ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir le **Tivantinib (120 mg X 2/j, n=226) versus placebo**.

Aucun bénéfice en survie globale (objectif principal) ni en survie sans progression n'a été observé avec l'inhibiteur de Met dans cette population de patients pourtant sélectionnés sur la présence d'une surexpression du récepteur c-Met.

La même question a été posée par une seconde étude de phase III (Essai Jet-HCC) chez 195 patients japonais, considérés en échec ou intolérants (20 % des patients) au sorafenib, et randomisés (2 :1) entre tivantinib (120 mg deux fois par jour) versus placebo (Kobayashi et al., ESMO 2017).

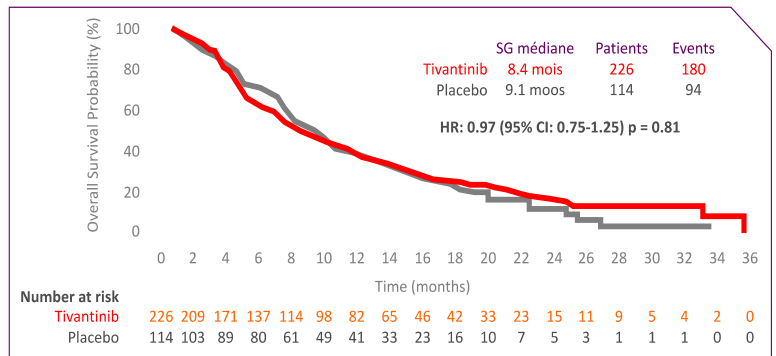
Les critères de stratification étaient le statut ECOG 0-1 et l'envahissement vasculaire. La surexpression c-met était définie en immunohistochimie (IHC ≥ 2+ sur ≥ 50 % des cellules analysées). L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) avec un objectif de 13,3 versus 8 semaines (HR 0,6). Les résultats sont négatifs avec une médiane de SSP de 2,8 mois versus 2,3 mois et une (HR 0,72, p=0,065) et une survie globale de 9,9 mois versus 8,5 mois (HR 0,85) dans le bras tivantinib versus placebo. Le profil de toxicité était celui attendu avec notamment des effets de grade 3/4 tels que les neutropénies (31,6 %), leucopénie (24,8 %), lymphopénie (7,5 %), anémie (14,3 %) et quelques épisodes de neutropénies fébriles (6 %).

Ces 2 études de phase III convergent vers l'inefficacité du tivantinib après sorafenib dans le CHC avancé c-met+.

On attendra cependant les résultats des études testant d'autres anti-Met (Cabozantinib, Tepotinib) dans cette localisation tumorale.

METIV-HCC – phase III occidentale Tivantinib vs placebo en 2^{ème} ligne

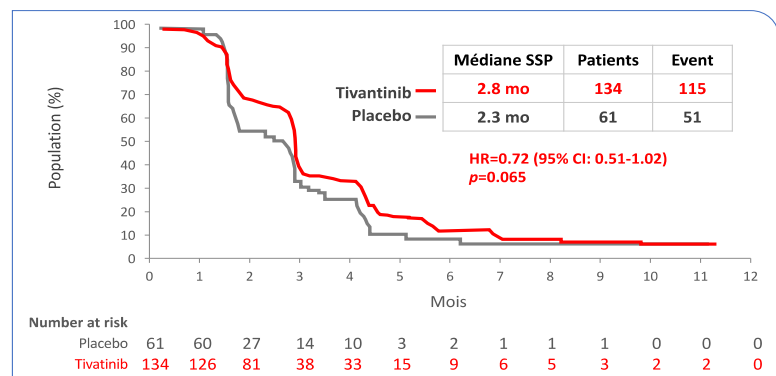
Survie globale (objectif principal)



L. Rimassa et al., ASCO® 2017, Abs 4000

JET-HCC : phase III japonaise Tivantinib vs placebo en 2^{ème} ligne

Survie sans progression (obj. Principal)



S. Kobayashi et al., ESMO® 2017, Abs 619



LES BIOMARQUEURS CIRCULANTS ET TISSULAIRES DU CANCER COLORECTAL

ADN tumoral circulant (ADNtc) et cancer du rectum localement avancé ; un excellent marqueur précoce de rechute.

Tie J. et al., ASCO 2017 - Abstract 3521

En 2016 nous avons rapporté, l'impact de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans les cancers coliques de stade II, un haut niveau se traduisant par un risque de rechute élevé (Tie J et al., Sci Transl Med., 2016). L'équipe impliquée dans cette précédente étude, s'est intéressée cette fois-ci à la valeur de l'ADNtc dans les cancers du rectum localement avancés traités par radio-chimiothérapie pré-opératoire.

Dans cette étude prospective australienne, des prélèvements avaient été effectués en phases pré- et post-traitement néoadjuvant et post-chirurgicale. La présence d'ADNtc était dépendante de la séquence de traitement, plus élevée en pré-traitement qu'en post traitement ou en post-chirurgie. Sur les 159 patients qui ont pu être prélevés, 19 ont présenté une détection d'ADNtc en post-opératoire et 11 d'entre-eux (58 %) ont rechuté, contre 12 des 140 patients (9 %) n'ayant pas d'ADNtc détectable.

Le taux d'ADNtc était prédictif de récurrence en analyse multivariée, au sein des patients ayant une réponse histologique complète, des ganglions lymphatiques métastatiques, et qu'ils aient reçu ou non une chimiothérapie adjuvante.

L'ADNtc pourrait donc peut-être permettre d'identifier les patients à haut risque de récurrence, et donc de sélectionner ceux qui bénéficieraient le plus d'un traitement adjuvant.

ADN tumoral circulant (ADNtc) et cancers colorectaux métastatiques.

Price TJ. et al., ASCO 2017 - Abstract 3584 :

En situation métastatique, une étude a évalué la valeur de l'ADNtc dans la résistance au Panitumumab, un anticorps thérapeutique anti-EGFR. L'émergence d'une mutation RAS n'est pas apparue suffisante pour prédire la résistance. En effet la mutation RAS déterminée à partir d'ADNtc était présente chez 52 % des patients résistants, mais également chez 43 % des stables et 38 % des répondeurs.

Overman MJ. et al., ASCO 2017 - Abstract 3522 :

Toujours en situation métastatique, une étude monocentrique provenant du MD Anderson et concernant les métastases hépatiques opérées à visée curative a été également présentée. L'ADNtc a été recherchée en situation pré- et post-chirurgie immédiate. 54 patients ont été opérés avec un suivi de 34 mois. L'ADNtc a été détecté en pré-opératoire dans 80 % des cas et en post-opératoire dans 45 % des cas. Dans le cadre des résections R0/R1, la rechute à 2 ans variait de 0 à 47 % ($p=0,002$) selon le taux d'ADNtc, et permettait une détection de la rechute plus précoce de 5 mois. Ces données incitent à valider cette approche dans une étude prospective.

Bachet J. et al., ASCO 2017 - Abstract 115095. Etude RASANC :

L'étude RASANC a constitué la première étude nationale prospective, destinée à comparer le statut RAS par une approche tissulaire classique ou par détermination d'ADNtc. Elle a concerné 425 patients atteints de cancer colorectal métastatique non traités, issus de 14 centres français, et s'est déroulée sur 18 mois. L'objectif était d'obtenir un coefficient de concordance kappa minimal de 0,7 entre les résultats tissulaires RAS des plateformes INCa et les résultats apportés par l'ADNtc. L'approche par ADNtc s'est avérée très performante en cas de métastases hépatiques synchrones avec des coefficients kappa s'étendant de 0,75 à 0,84. En revanche, elle s'est révélée peu performante en cas de carcinose péritonéale et de métastases métachrones. De plus 20 % des patients n'avaient pas d'ADNtc détectable.



ctDNA pour déterminer RAS dans le CCR M+ Etude RASANC

Caractéristiques des patients	n	Kappa Coefficient % (IC 95%)	Accuracy % (IC 95%)
Métas foie	294	0.84 (0.78-0.90)	92.2 (88.5-95.0)
Métas foie et tumeur primitive non réséqués	166	0.84 (0.75-0.92)	92.2 (87.0-95.8)
Métas foie et tumeur primitive réséqués	128	0.84 (0.75-0.94)	92.2 (89.9-98.5)
Métastases synchrones	310	0.75 (0.67-0.82)	87.4 (83.2-90.9)
Métastases métachrones	103	0.46 (0.31-0.61)	72.8 (63.2-81.1)
Carcinose péritonéale sans métas foie	59	0.26 (0.07-0.46)	62.7 (49.2-75.0)

- 20% de patients sans ctDNA

JB. Bachet et al., ASCO® 2017, Abs 11509

Au total ADNtc constitue une approche non invasive très séduisante pour mieux déterminer le pronostic des cancers colorectaux en phase locale ou métastatique, mais nécessite des validations prospectives supplémentaires pour une intégration en pratique clinique.



Réponse immune : impact de l'immunoscore dans les cancers colorectaux de stade III.

Sinicrope A. et al., ASCO 2017 - Abstract 3579

L'impact de l'immunoscore dans les cancers colorectaux avait été déjà souligné en 2016 par Galon J et al. (ASCO 2016, A 3500). Franck Sinicrope, de la Mayo Clinic, a présenté un travail portant sur la valeur de l'immunoscore chez les 600 patients du bras FOLFOX de l'étude N0147 (qui comparait FOLFOX seul à FOLFOX plus cetuximab chez des patients porteurs d'un cancer colique de stade III).

L'analyse de l'infiltrat immunitaire s'est appuyée sur des marqueurs T (CD3 et CD8) et B (CD20). L'immunoscore a été déterminé selon la méthode proposée par Galon et al., reposant sur une quantification des lymphocytes T CD3 et CD8 au centre et au front d'invasion de la tumeur. Les auteurs ont objectivé un impact pronostique de l'infiltrat lymphocytaire T CD3 au front d'invasion. Il existait une corrélation entre ce type d'infiltrat et le stade

T3-4, la localisation gauche et le statut microsatellite stable. En analyse multivariée, l'infiltrat CD3 au front d'invasion demeurerait un facteur indépendant associé à la survie sans récurrence, un infiltrat élevé s'accompagnant d'un meilleur pronostic. Ces données soulignent encore le rôle pronostique de la réponse immunitaire dans les cancers colorectaux non métastatiques.

Classifications moléculaires : quels rôles pronostiques et prédictifs ?

Ces dernières années, différentes classifications moléculaires des cancers colorectaux ont été proposées. Elles ont fait l'objet en 2015 d'une proposition consensuelle appelée CMS pour Consensus Molecular Subtypes (1,2). Cette classification CMS a permis d'objectiver quatre groupes :

- CMS1, qualifié d'« immun », caractérisé par une instabilité microsatellitaire, de fréquentes mutations de BRAF et une charge mutationnelle élevée ;
- CMS2, qualifié de « canonique », présentant une dérégulation

de la voie Myc/Wnt ;

- CMS3 dénommé « métabolique », avec de fréquentes mutations de KRAS ;
- CMS4 ou « mésenchymateux », caractérisé par des phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse, avec une implication du stroma et de la voie TGFβ.

L'impact de cette classification CMS a été étudiée chez les patients traités pour un cancer colorectal en situation adjuvante ou métastatique.



1) Marisa L. et al., ASCO 2017 - Abstract 3509 : Impact de la classification moléculaire CMS en situation adjuvante.

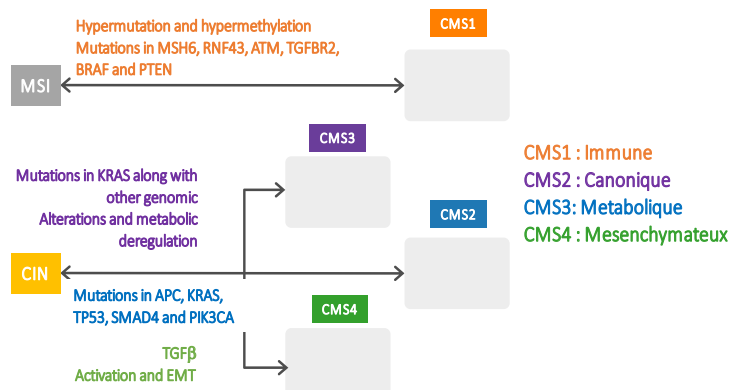
En situation adjuvante, les blocs de tissus fixés et inclus en paraffine de 1779 des 2043 patients de l'étude PETACC-8 (3) (FOLFOX ± cetuximab dans les cancers du côlon stade de III, KRAS sauvage), ont été utilisés. Les groupes moléculaires CMS1 (14 %) et CMS2 (37 %) étaient associés à une meilleure survie sans maladie, alors que le groupe CMS4 (23 %) avait le pronostic le plus défavorable (CMS4 vs CMS2 : HR = 1,2 ; $p=0,043$). Le FOLFOX seul semblait bénéfique dans le groupe CMS1, avec une survie sans maladie à 3 ans significativement supérieure ($p=0,027$), suggérant un effet délétère du cetuximab dans ce groupe de patients.

2) Stintzing S. et al., ASCO 2017 - Abstract 3510 et H. Lenz et al., ASCO 2017 - Abstract 3511 : Impact de la classification moléculaire CMS en situation métastatique.

En situation métastatique, l'analyse des différents groupes moléculaires a été réalisée chez 470 des 592 patients inclus dans l'essai FIRE-3 (comparant FOLFIRI plus Cetuximab versus FOLFIRI plus Bevacizumab) (4) et 581 des 1140 patients inclus dans l'essai CALGB/SWOG 80405 (comparant FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab versus FOLFIRI/FOLFOX + bevacizumab) (5). Tous les patients de ces études avaient un statut RAS sauvage. La proportion des groupes moléculaires était identique dans les deux études, et avec celle publiée dans l'article de principes de Guinney et al. (1). Le taux de réponse, qui constituait le critère de jugement principal de l'étude FIRE-3, était nettement augmenté dans le groupe CMS2 (76 %) tandis que le groupe CMS1 avait le taux le plus bas (54 %). Dans les deux essais, le groupe CMS2 était associé à la meilleure survie globale et le sous-groupe CMS1 à la plus défavorable (Stintzing S et al., A 3510).

Sur le plan prédictif, dans l'étude FIRE-3, le taux de réponse en faveur du cetuximab était présent dans tous les groupes, avec un caractère significatif pour les CMS 2 et CMS 4 (86 % vs 70 % ; $p=0,045$ et 78 % vs 53 %, $p=0,017$, respectivement). L'effet positif du traitement par FOLFIRI-cetuximab sur la survie globale s'objectivait dans le groupe CMS 4 (différence significative en survies sans progression et globale) et présentait une tendance dans le groupe CMS 2 (différence

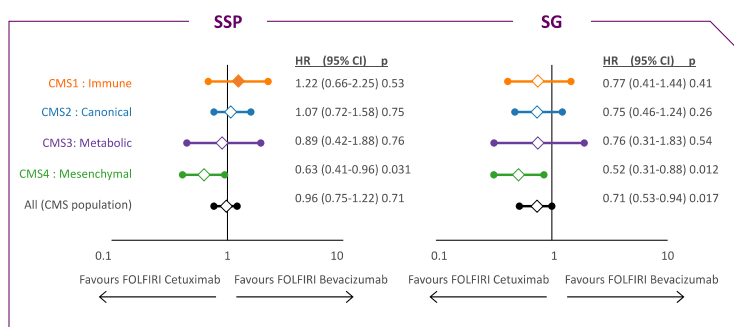
Rappel classification moléculaire des CCR : Sous-groupes CMS



S. Stintzing et al., ASCO® 2017, Abs 3510

Sous types moléculaires consensus FIRE.3

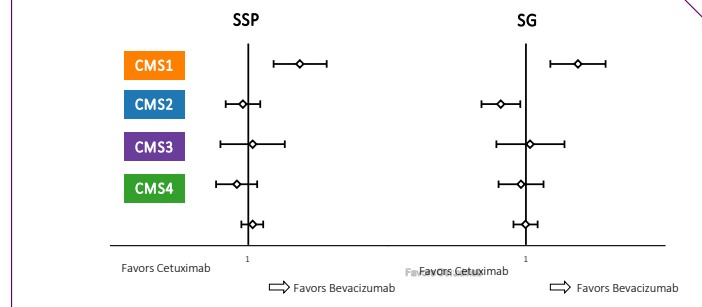
FOLFIRI cetuximab vs. FOLFIRI bevacizumab



S. Stintzing et al., ASCO® 2017, Abs 3510

Sous types moléculaires consensus CALGB80405

Cetuximab vs Bevacizumab



- CMS pronostique en situation métastatique
- CMS possiblement prédictif mais à confirmer sur d'autres études

H-J. Lenz et al., ASCO® 2017, Abs 3511



non significative).

Cet effet positif n'était en revanche pas observé dans les groupes CMS 1 et 3 (Stintzing S et al., A 3510). Concernant l'étude CALGB/SWOG 80405, les survies étaient significativement augmentées dans le groupe CMS 1 par le FOLFIRI-bevacizumab, et dans le groupe CMS 2 par le FOLFIRI-cetuximab (H. Lenz et al., A 3511).

L'ensemble de ces constatations souligne la nécessité d'intégrer progressivement la classification moléculaire CMS dans essais thérapeutiques, compte-tenu de son impact pronostique et potentiellement prédictif.

Références

1. Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al.. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11): 1350-6.
2. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Feb.;17(2): 79-92.
3. Taïeb J, Tabernero J, Mini E, et al., (2014). PETACC-8 Study Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 15(8): 862-73.
4. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al., (2014). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*.;15(10): 1065-75.
5. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al., (2017). Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 20;317(23):2392-2401.

RECTUM

Chirurgie du cancer du bas et du moyen rectum : la voie coelioscopique.

Park JW. et al., ASCO® 2017- Abstract 3518

L'essai COREAN (J Sy et al., Lancet Oncol 2014) avait permis de valider la non-infériorité de la chirurgie coelioscopique face à la laparotomie pour des tumeurs des tiers moyen et inférieur du rectum après ARCC néoadjuvante.

L'actualisation de cet essai montre des taux de survie globale respectivement pour la chirurgie coelioscopique face à la laparotomie de 83 % versus 77 %, et de survie sans rechute à 7 ans : 72 % vs 64 % ; avec des taux de rechute locale de 3 % vs 7.9 % (toutes différences non significatives).

Cet essai confirme donc la faisabilité et la fiabilité carcinologique de la chirurgie coelioscopique dans le cancer rectal. Cette voie doit donc en raison de ses avantages immédiats être définitivement préférée chaque fois que possible.

Chirurgie rectale robot-assistée versus laparoscopie versus laparotomie : première étude randomisée.

Xu J et al., ESMO 2017 - Abstract 482

La chirurgie du cancer rectal robot-assistée est une des voies de développement de la chirurgie robotique. Toutefois au vu des coûts potentiels et de l'investissement nécessaire, des études randomisées sont évidemment nécessaires pour juger de la pertinence clinique de cette technique, alors même que la validation oncologique de la chirurgie sous coelioscopie demeure récente.

Une équipe chinoise de Shanghai a réussi le tour de force d'inclure en moins de 4 ans 506 patients atteints de cancers du tiers inférieur du rectum (moins de 5 cm de la marge anale) dans un essai randomisé unicentrique comparant les trois techniques de chirurgie : ro-



bot/coelio/laparotomie. Tous les patients étaient traités par amputation abdominopérinéale.

Les inclusions ayant été closes en mars 2017, seuls les résultats sur la morbidité/mortalité chirurgicale sont disponibles : la mortalité postopératoire a été nulle dans les trois bras et la morbidité significativement moindre dans le bras robot (pas la morbidité grade 3-4 cependant). Il en était de même pour les pertes sanguines et la durée moyenne de séjour. Aucune conversion en laparotomie n'a été nécessaire dans le bras robot alors qu'elle était nécessaire chez 2,4 % des patients du bras coelio (NS), de même le taux de marge circonférentielle envahie était diminué mais non significativement

dans le bras robot par rapport aux deux autres techniques. Seule la durée opératoire était allongée dans le bras robot et ce de façon significative.

Au final ces résultats seront bien sûr à réévaluer à l'aune des résultats carcinologiques et des coûts médico-économiques. On peut aussi rester perplexe sur la force de recrutement des confrères chinois et sur leurs chiffres extraordinairement bons...

	robot	laparoscopie	Laparotomie
n	169	169	168
Mortalité post-opératoire	0	0	0
Morbidité post-opératoire (%)	10.4*	18.8	26
Durée opératoire (min)	205 ²	195	160
Pertes sanguines (ml)	100*	130	200
CRM + (%)	0.6	1.7	1.9
DMS (j)	5*	7	7

* différence significative en faveur robot ² différence significative en défaveur robot

TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS DU CÔLON

Traitement adjuvant des cancers coliques de stade III : Vers une modulation de la durée du traitement, 3 mois pour les bas risques mais 6 mois pour les hauts risques. Résultats de l'étude internationale IDEA.

Shi Q. et al., ASCO® 2017 - Abstract LBA1 ; Grothey A. et al., ESMO 2017 - Abstract LBA21

Jusqu'à 2017, la chimiothérapie (CT) adjuvante FOLFOX/XELOX d'une durée de 6 mois était considérée comme le traitement de référence du cancer du côlon (CC) stade III (André T et al., NEJM 2004), le risque de neuropathie résiduelle étant la principale toxicité. En 2003, le Pr Sobrero lançait l'idée au sein du groupe PETACC de réduire à 3 mois le temps du traitement adjuvant du cancer colique de stade 3, sous-tendue par les résultats d'une petite étude anglaise à base de 5FU semblant montrer une équivalence. Raccourcir à 3 mois la durée de traitement pourrait sérieusement diminuer le risque de toxicité neurologique lié au traitement, simplifier la vie des patients et diminuer les dépenses de santé.

Quelques années plus tard débutait l'étude italienne TOSCA, puis l'étude UK SCOT bientôt rejointes par les études IDEA France, HORG grecque, SWOG américaine et ACHIEVE japonaise sous la houlette statistique de Dan Sargent à la Mayo-Clinic. La formation de ce groupe international académique sans précédent (le consortium IDEA pour International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) devait permettre de réaliser la plus grande étude clinique jamais effectuée au monde et dont les résultats ont été présentés à l'ASCO puis à l'ESMO.

Cette étude ayant une hypothèse de non infériorité elle nécessitait au moins 10500 patients pour rester dans une zone de sécurité évitant tout risque de perte de chance pour nos patients. Finalement 12 834 patients ont été inclus dans 6 études et 12 pays, toutes analysées ensemble. Au plan statistique, la non-infériorité était démontrée si la différence entre



les 2 bras reposait sur un HR avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC95) < 0,12.

Stricto sensu et malgré le très grand nombre de patients inclus, l'étude n'a pas montré statistiquement la non infériorité de 3 mois de chimiothérapie adjuvante de type Fluoropyrimidine + Oxaliplatine par rapport au standard actuel de 6 mois. Cependant la différence d'environ 1 % entre les 2 bras sur la survie sans récurrence à 3 ans (objectif principal) reste très faible.

Par ailleurs, comme attendu, les effets secondaires ont été plus fréquents chez les patients traités pendant 6 mois, notamment en ce qui concerne les diarrhées, la toxicité hématologique, la fatigue et les neuropathies périphériques sévères.

En allant un peu plus en profondeur dans les données les auteurs constataient que les patients qui présentaient une maladie plus avancée (T4 et / ou N2) semblaient davantage bénéficier d'une chimiothérapie durant 6 mois. A l'inverse, pour les patients avec une tumeur T1-3 N1, qui représentent environ 60 % des sujets inclus dans cette étude, les résultats d'efficacité de la chimiothérapie étaient comparables dans les deux groupes avec des taux de survie sans rechute à 3 ans de 83,3 % (groupe 6 mois) et de 83,1 % (groupe 3 mois) suggérant que 3 mois de traitement sont suffisants pour ces malades.

L'étude a aussi montré que les résultats étaient un peu différents si les patients étaient traités par capecitabine + oxaliplatine ou par FOLFOX. En effet le choix entre ces deux chimiothérapies était laissé libre à l'investigateur. IDEA ne permet donc en rien de comparer ces deux schémas thérapeutiques mais une analyse des données pour chacun des deux schémas était planifiée. Elle montrait que le Xelox durant 3 mois est très clairement suffisant pour les tumeurs T1-3 N1 et que le FOLFOX pendant 6 mois est requis pour les tumeurs T4 et/ou N2. Les données concernant les tumeurs avancées traitées par Xelox et les petites tumeurs traitées par FOLFOX étaient statistiquement moins claires.

Ce travail illustre bien les difficultés qu'il y a parfois à réconcilier la clinique et la statistique mais n'en reste pas moins exceptionnel et, en prenant en compte ces deux aspects de

The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration

Cancer colique de stade III

R

FOLFOX/Xelox * (12 cycles/8 cycles)

FOLFOX /Xelox * (6 cycles/4cycles)

* Au choix de l'investigateur

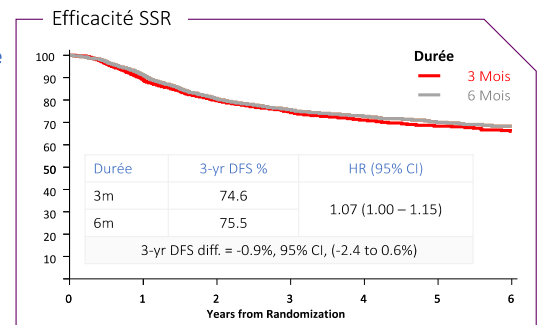
- Analyse groupée pré planifiée limitée aux stade III
- **12 834 patients stade III** inclus au total (cible > 10 500)
- 6 études et 12 pays
- **Objectif : Evaluer la non infériorité de 3m vs 6m**
Définie comme suit : 3m acceptable si la limite supérieure de l'IC95% est en dessous de 1.12 (2.7% de différence brute de DFS estimée à 3 ans entre les groupes)

T. Andre et al., ASCO® 2017, Abs 3500

The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration

• Résultats :

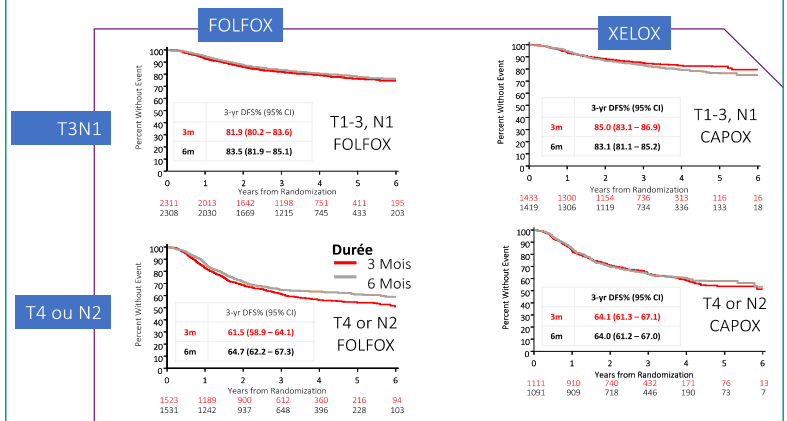
Survie sans récurrence



- Pour l'ensemble de la population, 3 mois ne fait pas aussi bien que 6 mois
- Mais la différence entre les bras est faible = 1%, avec un risque de rechute/DC supplémentaire allant statistiquement de 0 à 15% bras 3m

Q. Shi et al., ASCO® 2017, Abs LBA 1

The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration



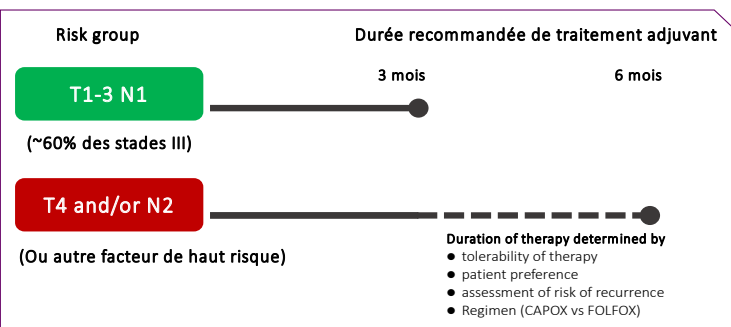
Q. Shi et al., ASCO® 2017, Abs LBA 1

la recherche clinique, nous permet de conclure sans risque que **le nouveau standard de traitement pour les patients atteint d'une tumeur N1 (moins de 4 ganglions atteints) et T1-3 (ne dépassant pas la séreuse) est 3 mois de chimiothérapie complémentaire à la chirurgie** alors que le standard actuel de 6 mois de FOLFOX reste indiqué en cas de tumeurs T4 (dépassant la séreuse) ou N2 (au moins 4 ganglions envahis).

Cela va permettre de simplifier grandement la vie d'environ 60 % de nos patients, d'éviter pour certains la pose d'un PAC, de diviser par 3 les neuropathies séquellaires à l'oxaliplatine qui deviendront rarissimes (3 % des patients) et de faire économiser des millions d'euros chaque année à notre système de santé.

The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration

• En pratique :



Q. Shi et al., ASCO® 2017, Abs LBA 1

Cancers coliques de stade III à haut risque : une chimiothérapie néoadjuvante serait-elle bénéfique ? Résultats de l'étude de phase II PRODIGE 22.

Karoui M. et al., ESMO 2017, Abstract 4760



La question de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement à visée curative des cancers du côlon est d'intérêt : elle permettrait d'agir sans délai sur les micrométastases avant « l'immuno-dépression » induite par la chirurgie, d'améliorer le taux de résection R0, et in fine d'améliorer le taux de guérisons définitives.

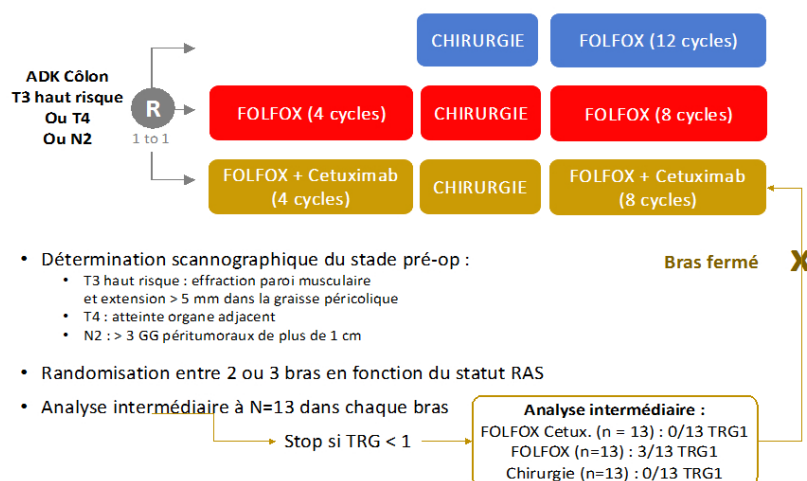
L'étude de phase II PRODIGE 22 (« ECKINOXE ») a évalué cette approche en s'adressant aux patients porteurs d'un cancer du côlon localement avancé (T3, T4 ou N2 sur des critères scannographiques) en randomisant l'attitude standard (Chirurgie puis FOLFOX 12 cures) vs chimio néo-adjuvante 4 cures puis chirurgie puis 8 cures post-opératoires, selon 2 bras : FOLFOX-cetuximab pour les RASWT et FOLFOX pour les RAS mutés. L'objectif principal à atteindre était un taux de régression TRG1 selon la classification de Ryan (pas ou présence de quelques cellules viables).

Le bras FOLFOX-cetuximab a été prématurément fermé dans les suites de l'analyse intermédiaire planifiée après

seulement 13 inclusions dans chaque bras (aucun cas de régression TGR1 dans ce bras). L'analyse en ITT a donc porté sur 104 patients de la cohorte initiale des 120 inclus. Seuls 2 patients (4 %) ont dû interrompre la chimio néo-adjuvante en raison de complications en lien avec la tumeur primitive.

L'objectif principal n'a pas été atteint puisque le taux de TGR1 n'était que de 8 % (vs 0, NS). Néanmoins la chimiothérapie néo-adjuvante

PRODIGE 22 - ECKINOXE (phase II) : schéma



M. Karoui et al., ESMO® 2017, Abs 4760



entraînait significativement plus de régression tumorale « TRG1 + TGR2 » : 44 vs 8 % ($p < 0,001$), ainsi qu'un downstaging.

Outre l'absence de démonstration nette d'efficacité, l'étude pose le problème de la sélection des patients sur critères radiologiques : 40 % des patients opérés d'emblée avaient en réalité une tumeur de stade II... ce qui traduit un risque majeur de sur-traitement par l'approche néo-adjuvante sur ces critères.

Il faudra donc attendre les résultats d'études de phase III pour répondre à la question, notamment ceux de l'étude anglaise FOXTROT qui est close au recrutement après l'inclusion de 1053 malades.



CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Apport de la vitamine D3 dans le CCRM pour améliorer la survie : Résultats de l'étude d'intervention SUNSHINE.

Ng K. et al., ASCO® 2017 - Abstract 3506

Il avait été montré dans l'essai CALGB 80405 que la survie globale des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique était corrélée au taux sérique de vitamine D. L'étude SUNSHINE est une phase II randomisée interventionnelle évaluant l'intérêt d'une recharge en vitamine D systématique chez des patients traités en première ligne pour un CCRM par Folfex-bevacizumab.

Au total 139 patients ont été randomisés avec comme objectif principal la survie sans progression. Celui-ci était largement atteint puisque le groupe avec recharge enregistrait une médiane de SSP de 13,1 mois versus 11,2 mois en l'absence de recharge (HR 0,69, 0,46 - 1,02). L'adjonction de vitamine D (8000 UI/j pen-

dant 14 j puis 4000 UI/j) n'entraînait pas de toxicité, ni de modification du taux de réponse (mais un meilleur taux de contrôle de la maladie). Les résultats de survie globale sont en attente.

L'absence de bénéfice en survie globale et la faiblesse des effectifs ne permettent donc pas de trancher définitivement sur l'intérêt de la recharge systématique en vitamine D mais l'idée demeure originale et à suivre.

En attendant les résultats définitifs une recharge systématique des patients à risque et/ou un dosage de la vitamine D à l'initiation de la chimiothérapie pour CCRM pourraient se discuter.

Cancers colorectal métastatique résécable RAS sauvage : pas de cetuximab en néoadjuvant. Nouvelle présentation de l'étude NEW EPOC.

Bridgewater J. et al., ESMO 2017 - Abstract 483

A l'ASCO 2013, les chirurgiens anglais annonçaient l'arrêt prématuré de l'essai NEW EPOC censé améliorer les résultats du standard FOLFOX périopératoire pour les patients atteints de CCRM avec MH résécables d'emblée. Le rajout du cetuximab chez les patients KRAS exon 2 WT entraînait une baisse significative de la survie sans rechute dans le bras expérimental (Primrose J et al., Lancet Oncol 2014). Cette année les résultats matures de survie globale ont été présentés.

Sans surprise, les médianes de survies sans progression et globale restent sans appel en faveur du FOLFOX face au FOLFOX-cetuximab : respectivement 22,2 vs 15,5 mois et 81 mois (!) vs 55 mois (HR 1,45 [1,02 - 2,05] $p=0,035$). Il en est de même pour la survie post-rechute : 35,4 vs 23,5 mois. Même les patients avec au moins un critère de gravité (primitif pN2, peu différencié ou > 4 MH) ou répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante avaient des survies meilleures en cas de FOLFOX seul.



Au total cet essai aux résultats incompréhensibles en l'absence d'une analyse moléculaire poussée des tumeurs demeure un mystère et entretient ainsi un grand écart entre nos pratiques thérapeutiques puisque le standard de MH résécables d'emblée demeure le FOLFOX dans les guidelines alors qu'en cas de lésion potentiellement résécable, notion très subjective, les chimiothérapies les plus lourdes sont possibles au vu des derniers essais (METHEP 2).

Cancer colorectal métastatique : Traitement de première ligne par 5FU + bevacizumab.

Modest DP. et al., ESMO 2017 - Abstract 486

Ces dernières années, la tendance thérapeutique nette dans le traitement de première ligne du CCRM est de démarrer fort d'emblée puis de passer à un traitement entretien (à défaut d'avoir obtenu une résécabilité). Les dernières publications sur la quadrithérapie (TRIBE, METHEP2, VOLFI) vont dans ce sens. Toutefois, 3 études anciennes randomisées avaient démontré, avant l'ère des thérapies ciblées la possibilité d'un traitement séquentiel crescendo, la dernière étant la FFCD 2000-05 (Ducreux et al., Lancet Oncol 2011).

L'intergroupe allemand AIO a donc lancé au début de cette décennie un essai randomisé comparant à un traitement considéré comme standard type 5FU (IV ou

oral) - irinotécan - bevacizumab un schéma séquentiel par 5FU - beva puis rajout de l'irinotécan à progression. Il s'agissait d'un essai de non-infériorité dont la puissance a dû être réévaluée à la baisse en raison d'un recrutement lent. L'objectif principal était le temps jusqu'à échec de la stratégie (défini comme la PFS du bras contrôle y compris possible réintroduction et la somme des PFS des deux lignes dans le bras séquentiel).

En pratique, 421 patients ont pu être analysés dans l'étude. Comme prévu la population était un peu plus âgée que dans les essais de première ligne incisés avec une médiane de 70 ans, 40 % était OMS1, et plus de 60 % avec deux sites métastatiques ou plus.

L'étude était négative pour son objectif principal : TFS médian de 9,6 mois pour le séquentiel versus 9,9 mois pour le bras contrôle (HR 0,86 [0,73-1,02] $p=0,16$), la non-infériorité ne pouvant être affirmée. En termes de taux de réponse et PFS en première ligne, le bras séquentiel était inférieur : respectivement 36,8 % vs 52,6 % ($p=0,005$) et 8 vs 9,9 mois ($p < 0,001$). Les médianes de survie globale étaient similaires : 21,9 vs 23,5 mois (NS).

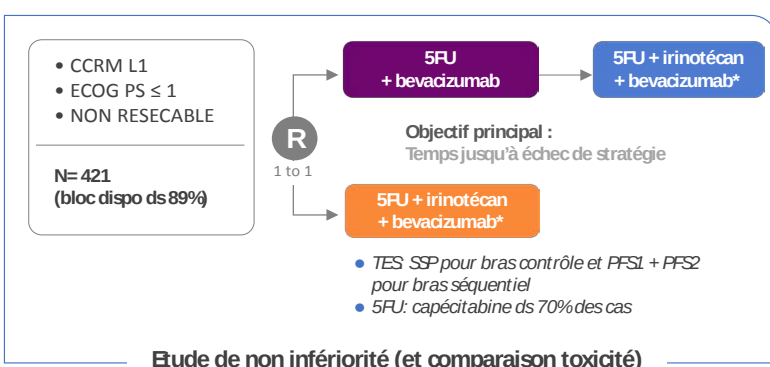
En termes de toxicité le traitement séquentiel était plus favorable, mais la qualité de vie n'était pas différente dans les deux bras.

Le plus intéressant résidait sans doute dans l'analyse des survies selon le profil moléculaire disponible chez 89 % des patients inclus. Dans la population avec tumeur RAS non mutée, le traitement séquentiel apparaissait délétère avec de gros écarts de survie (PFS1 8,4 vs 12,6, TFS 9,1 vs 12,6 et SG 25 vs 32 mois). En cas de tumeur BRAF muté, cette tendance se maintenait ; En revanche, aucune différence n'était enregistrée dans la population RAS mutée.

Au final cette étude tendrait à prouver que le caractère RAS WT (de bon pronostic spontané) et BRAF de mauvais pronostic spontané) sont tous deux prédictifs de réponse à un traitement agressif d'emblée. Il semblerait pertinent de développer des stratégies spécifiques dédiées aux patients avec RAS WT, RAS muté et BRAF muté.

AIO 0110 : Design de l'étude

- Phase III allemande. Inclusions 2010-2016



DP. Modest et al., ESMO® 2017, Abs 486



Cancer colorectal métastatique : Traitement de première ligne par S1+ bevacizumab. Résultats de l'étude japonaise TRICOLOR.

Komatsu Y. et al., ESMO 2017 - Abstract 474

En Asie et tout particulièrement au Japon, le S1, prodrogue oral du 5FU (couplé à un inhibiteur de sa dégradation), a remplacé peu à peu le 5FU dans bon nombre d'indications de chimiothérapie, alors qu'il reste non utilisé dans le monde occidental.

L'étude de phase III TRICOLOR visait à comparer le traitement standard en première ligne du cancer colorectal métastatique au Japon (Folfox ou Xelox + bevacizumab) à une association S1 - irinotécan - bevacizumab (S1 2 fois par jour per os 40 à 60 mg/j deux semaines sur 3, irinotécan 150 mg/m² J1, bev. 7,7 mg/kg J1 ou bien S1 mêmes doses 2 semaines sur 4 avec bev. 5 mg/kg et irinotécan 100 mg/m² J1-J15). Il s'agissait d'un essai de non-infériorité avec en cas de succès étude de supériorité, l'objectif principal étant la survie sans progression.

Les inclusions ont été rapides entre 2012 et 2014 avec 487 patients inclus en bon état général (84 % ≥ 0), avec tumeur primitive opérée dans 67 % des cas (seuls 13 % de CT adjuvante). Le statut RAS des tumeurs était disponible pour 333 cas avec globalement plus de 60 % de RAS WT.

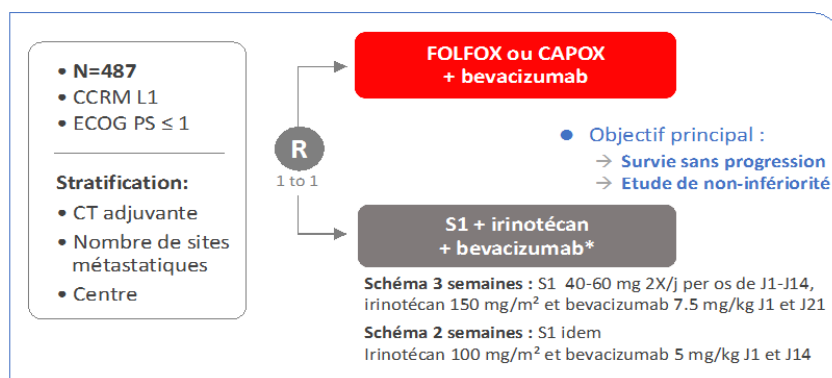
L'objectif principal était atteint largement avec des médianes de SSP de 10,8 mois dans le bras oxali et 14 mois dans le bras S1-irinotécan (HR 0,84 [0,7-1,02] $p < 0,001$ pour la non-infériorité, supériorité non démontrée). Ces chiffres passaient pour la population avec tumeur WT à respectivement 11,6 et 15,9 mois HR 0,8 $p = 0,002$ et chez les mutés 9,3 vs 11,3 mois (HR 0,79 $p = 0,009$). En termes de survie globale, les médianes étaient de 33,6 et 34,9 mois (WT 37,6 et 38 mois).

Le profil de toxicité semblait attendu avec dans le bras S1-irinotécan-bevacizumab 13 % de diarrhée grade 3-4.

Au final, peu d'applications pratiques pour nous au vu de l'absence de disponibilité du S1 en France mais quelques réflexions plus générales : il s'agit d'une nouvelle phase III obtenant en première ligne avec du bevacizumab chez plus de 500 patients des survies supérieures à 33 mois et quel que soit RAS, la survie montant à 38 mois dans la population avec tumeur WT. Ceci est comparable avec les données de la CALGB et de deux autres essais japonais (Yamada, Lancet Oncol 2013 et Yamazaki, Ann Oncol 2016). La survie très basse du bras bev dans FIRE 3 reste donc isolée, témoignant sans doute d'une mauvaise stratégie thérapeutique dans les lignes ultérieures.

TRICOLOR : Schéma de l'étude

• Phase III japonaise. Inclusions 2012-2014



Y. Komatsu et al., ESMO® 2017, Abs 474

TRICOLOR : Survies sans progression et globale

Médiane (mois)	5FU/oxali/bev	S1/irino/bev	Hazard ratio p-value
SSP effectif complet	10.8	14	0.84 p<0.001
SSP RAS WT	11.6	15.9	0.8 p=0.002
SSP RAS MUT	9.3	11.3	0.79 p=0.009
SG effectif complet	33.6	34.9	NS
SG RAS WT	37.6	38	NS
SG RAS MUT	34	30	NS

Y. Komatsu et al., ESMO® 2017, Abs 474

CCRM RAS Sauvage : Quadrithérapie FOLFOXIRI - panitumumab. Résultats de l'essai « VOLFI ».

Geissler M. et al., ESMO 2017 - Abstract 4750

A ce jour la seule phase III publiée évaluant l'intérêt d'une trithérapie plus thérapie ciblée (traitement dit 3+1) en première ligne du cancer colorectal métastatique demeure l'essai TRIBE du GONO avec le succès de l'association FOLFOXIRI - bevacizumab (Loupakis, NEJM 2014). Du côté des anti-EGFR, plusieurs phases II ont évalué de tels schémas mais avec de faibles effectifs.

L'essai VOLFI de l'intergroupe allemand AIO a comparé dans une phase II randomisée le FOLFOXIRI historique (oxali 85, irinotécan 165, 5FU pas de bolus et continu 3200) à un FOLFOXIRI modifié (irinotécan 150 5FUc 3000) avec panitumumab (6mg/kg) chez des patients avec tumeur (K)RAS WT et maladie métastatique non résécable. L'objectif principal de cet essai était le taux de réponse (non centralisé) et la randomisation se faisait 2 vs 1 dans le bras expérimental.

Dans cette étude aux nombreux amendements (passage au RAS, baisse de dose de l'irinotécan) les inclusions furent longues de 2011 à 2017 et relativement limitées : 86 malades sur 21 centres. L'étude est positive en faveur du bras FOLFOXIRI - pani avec un bénéfice net de taux de réponse : 86 % vs 61% (OR 3,9 $p=0,0096$). Ce bénéfice était plus marqué sur les côlons gauches (90 % vs 68 % $p=0,02$) et demeurait numériquement (mais pas statistiquement vu les faibles effectifs) pertinents sur les côlons droits (60 % vs 37 %) RAS et BRAF WT (86 vs 64 %) et BRAF mutés (71 vs 22 %). Comme dans TRIBE le bénéfice n'était également pas significatif en cas de CT adjuvante.

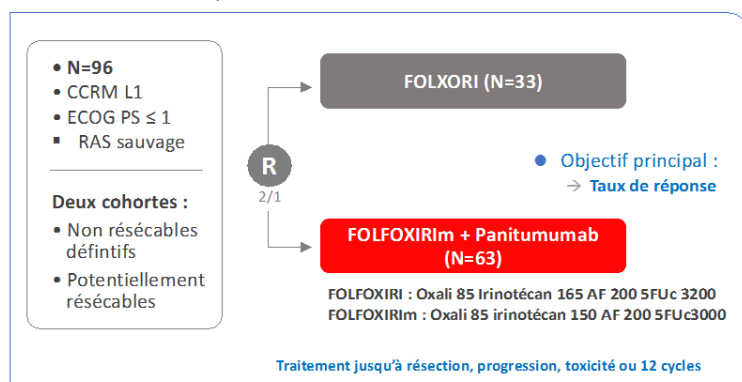
En termes de résection secondaire, le traitement expérimental doublait le taux de résection (24 % vs 12 %) mais pas de façon significative et ce même dans la sous cohorte plus favorable de patients potentiellement opérables à l'inclusion (70 % vs 36 %).

De façon surprenante, aucun bénéfice de médiane de survie sans progression n'était enregistré (10,5 vs 10,8 mois). La toxicité jugée gérable par l'auteur paraissait non nulle au vu des amendements successifs et on retiendra le chiffre de 25 % de SAE pour toxicités digestives grade 3-5 (vs 3 %), le taux de SAE étant globalement doublé dans le bras expérimental.

En conclusion, ces données améliorent nos connaissances sur la faisabilité du 3+1 avec le panitumumab. L'étude paraît souffrir de son petit effectif avec possible sélection de

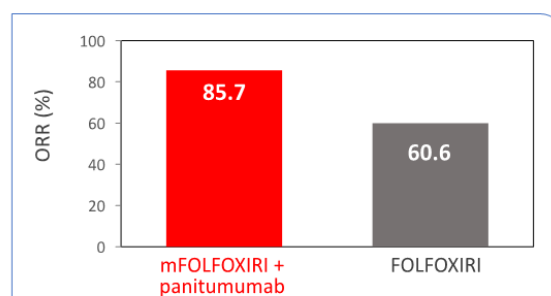
VOLFI : Schéma de l'étude

- Phase IIR allemande, inclusions 2011-2017



M. Geissler et al., ESMO® 2017, Abs 475

VOLFI : Objectif principal / taux de réponse



mFOLFOXIRI + panitumumab (n=63)		FOLFOXIRI (n=33)		Odds ratio (1.44-10.52)	p
%	95% CI	%	95% CI		
85.7	74.6-93.3	60.6	42.1-77.1	3.900	0.0096

M. Geissler et al., ESMO® 2017, Abs 475



patients et ses chiffres très élevés en termes de taux de réponse seraient certainement revus à la baisse en cas de phase III et de lecture centralisée. De plus la toxicité digestive de cette association reste préoccupante. Il pourrait s'agir d'une option de traitement chez des patients très sélectionnés avec un objectif de résecabilité et dans ce sens elle rejoint les données de METHEP2.



CCR métastatiques RAS sauvage : Pour un maintien de l'inhibition de l'angiogenèse en deuxième ligne. Résultats de l'étude « PRODIGE 18 ».

Bennouna J. et al., ESMO 2017 - Abstract 4770



PRODIGE 18 est une phase II randomisée dont l'objectif principal était d'évaluer la survie sans progression (SSP) à 4 mois entre une chimiothérapie (CT) associée au bevacizumab (BV) ou cetuximab (ctx) chez les patients en échec d'une CT+BV en première ligne d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) RAS sauvage, un switch de la CT étant réalisé à la progression.

Au total, 133 patients ont été inclus avec un statut initial KRAS WT exon 2 requis puis secondairement amendé (n = 102 patients inclus) pour les autres mutations RAS. Les données actualisées (premiers résultats à l'ASCO 2015) ont montré un avantage numérique à la poursuite du BV+CT avec une SSP à 4 mois de 80,3 % vs 66,6 %, une médiane de SSP de 7,1 vs 5,6 mois ($p=0,0622$) et une médiane de SG de 15,8 vs 10,4 mois ($p=0,075$). Concernant les sous-groupes moléculaires, l'augmentation de la SSP à 4 mois était plus prononcée chez les patients RAS WT (88,8 vs 65,7 %) et RAS - BRAF WT (90,9 vs 68,6 %). Les survies connaissent également une tendance à l'augmentation dans ces 2 sous-groupes moléculaires avec une médiane de SSP de 7,8 vs 5,6 mois ($p=0,0792$) et 8,2 vs 5,7 mois ($p=0,1035$) ; et une médiane de SG de 21 vs 10,7 mois ($p=0,3257$) et 21,1 vs 12,6 mois ($p=0,3669$) pour les patients RAS WT et RAS - BRAF WT, respectivement.

En cas de première ligne par BV + CT chez les patients RAS WT, ces résultats issus d'une phase II randomisée suggèrent que la poursuite du BV semble plus intéressante que le switch pour du cetuximab après la progression

PRODIGE 18 : Schéma de l'étude

Phase II randomisée

CCRM wtKRAS exon 2
Progression après Bev
+ doublet CT (fluoropyrimidine
+ oxaliplatine ou irinotecan)
(N=133)

Facteurs de stratification
• Type CT en L1: irinotecan vs oxaliplatine
• PFS L1 : ≤ 9 vs > 9 mois

Crossover CT
entre L1 et L2

1:1

Arm A
mFOLFOX6 or FOLFIRI
+ bevacizumab → PD

Arm B
mFOLFOX6 or FOLFIRI
+ cetuximab → PD

• Objectif principal:

→ Survie sans progression (SSP) à 4 mois

• Objectifs secondaires

→ Taux de Réponse objective (RECIST 1.1)
→ Survie globale (SG)
→ SSP
→ Toxicité (NCIC-CTCAE)
→ QdV

Amendement en juin 2014 après l'inclusion de 101 patients
Exclusion des patients mutés KRAS exon 3,4 and NRAS exon 2,3,4 were not eligible

J. Bennouna et al., ESMO® 2017, Abs 4770

PRODIGE 18 : Poursuite de l'antiVEGF ou switch pour un antiEGFr après L1 par BV+CT ?

• Objectif principal : PFS 4 mois

	CT+BV	CT+Cetux
Patients KRAS WT	N=65	N=67
PFS at 4 months 95% IC	80.3% [68% - 88.3%]	67.70% [53.6% - 76.8%]
Patients RAS WT	N=41	N=41
PFS at 4 months 95% IC	88.8% [71.2% - 94.3%]	65.70% [48.5% - 78.5%]
Patients RAS-BRAF WT	N=36	N=37
PFS at 4 months 95% IC	90.9% [74.4% - 97.0%]	68.6% [50.5% - 81.2%]

• Pas de signal particulier concernant les effets secondaires

J. Bennouna et al., ESMO® 2017, Abs 677

CCRM avec mutation de BRAF, une double inhibition BRAF et EGFR. Résultats de l'étude SWOG 1406.

Kopetz S. et al., ASCO 2017 - Abstract 3505

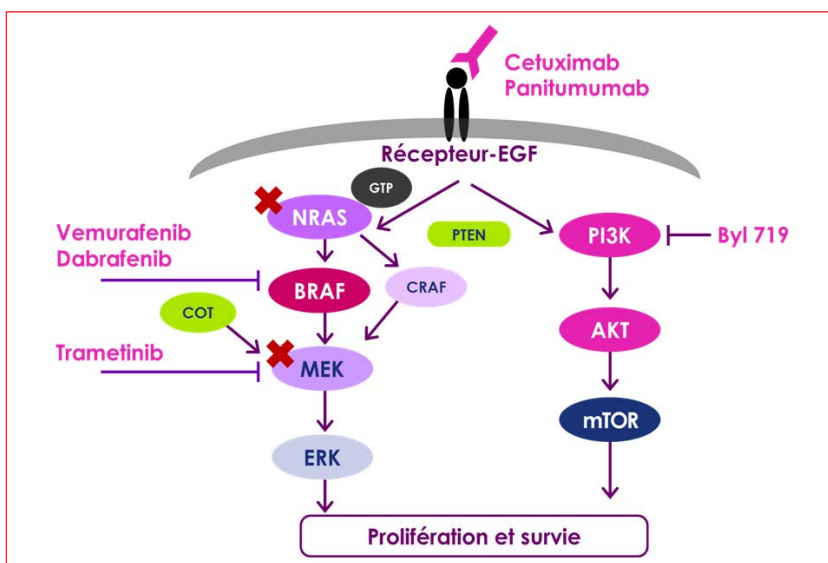
Les cancers colorectaux métastatiques (CCRM) avec mutation de BRAF présente un pronostic très sombre alors qu'aucun traitement standard spécifique n'a été défini pour l'améliorer. L'utilisation en monothérapie ou en association à la chimiothérapie d'un inhibiteur de BRAF est inefficace en raison d'une inhibition des voies métaboliques transitant par le récepteur de l'EGF. D'où l'idée de proposer une double dérivation de BRAF par un inhibiteur spécifique, le vemurafenib et de l'EGFR par du cetuximab.

L'étude SWOG S1406 a donc randomisé 99 patients avec CCRM BRAF muté en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne thérapeutique, en deux bras Irinotecan + cetuximab +/- vemurafenib avec pour objectif principal la survie sans progression. A progression 23 % des patients du bras irinotecan + cetuximab ont pu bénéficier d'un cross over et recevoir du vemurafenib.

L'étude est positive pour son objectif principal avec une survie sans progression améliorée significativement dans le bras avec vemurafenib (cf. tableau). Le taux de réponse passait de 4 à 16 % avec le vemurafenib et le taux de contrôle de la maladie de 22 à 67 % ; Les patients ayant reçu le vemurafenib en cross over présentèrent une survie globale de 12,1 mois.

Sous vemurafenib la toxicité était bien sûr majorée avec notamment plus de nausées, de neutropénies et d'anémies.

Cette nouvelle stratégie de double inhibition montre donc des signes d'activité indéniables et pourrait représenter une option thérapeutique de choix dans cette situation orpheline des CCRM avec mutation de BRAF.



CRM avec mutation de BRAF :double inhibition BRAF et EGFR. Résultats de l'étude SWOG 1406.

	C + I	C + I + V	
SSP (mois)	2.0	4.3	HR 0.48 ;
Non I-exposés (61%)	1.9	5.7	P < 0.001
SG (mois)	5.9	9.6	NS
RR (%)	4	16	NS
DCR (%)	22	67	P=0.001
Tox gr 3-4 (%)			
- neutropénie	7	28	
- anémie	0	13	
- nausées	0	15	

S. Kopetz et al., ASCO® 2017, Abs 3505





Cancer colorectal métastatique MSI (dMMR) : Le triomphe de l'immunothérapie. Données actualisées du Nivolumab et Ipilimumab dans l'étude CheckMate-142.

André T. et al., ESMO 2017 - Abstract 484

L'immunothérapie anti-PD1 a démontré son efficacité dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM) de phénotype MSI (NEJM 2015 ; 372 : 2509-20). Dans ce contexte, l'objectif de l'étude CHECKMATE- 142 était d'évaluer l'association du nivolumab (nivo), anti-PD1, avec l'ipilimumab (ipi), anti-CTL4 chez 84 patients MSI+ dont 32 avec un syndrome de Lynch identifié.

Il s'agissait de patients ayant reçu préalablement de 1 à 4 lignes de chimiothérapie.

Le traitement reposait sur le nivo 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) suivi du nivo 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

L'objectif principal était le taux de réponse qui atteignait 77 % en population globale (André T, l'ASCO 2017).

Concernant les analyses de sous-groupes, aucun paramètre n'influait les résultats avec un taux de réponse de 56 % vs 54 % pour les patients PDL1+/PDL1- ; de 59 % vs 63 % vs 48 % pour les tumeurs KRAS/BRAF WT, KRAS muté et BRAF muté ; et de 74 % vs 48 % avec et sans syndrome de Lynch.

Au total, 29 % d'effets secondaires de grade 3/4 ont été observés avec notamment la diarrhée (24 %), la fatigue (17 %), la fièvre et le prurit (15 %) et une dysthyroïdie (26 %).

En résumé, les très bons résultats de l'association nivo+ipi dans les CCR MSI ne semblent pas être influencés par le statut PDL1, RAS/BRAF et la présence ou non d'un syndrome de Lynch.

Nouvel antiangiogénique oral multicible de recours dans le cancer colorectal métastatique: le fruquintinib.

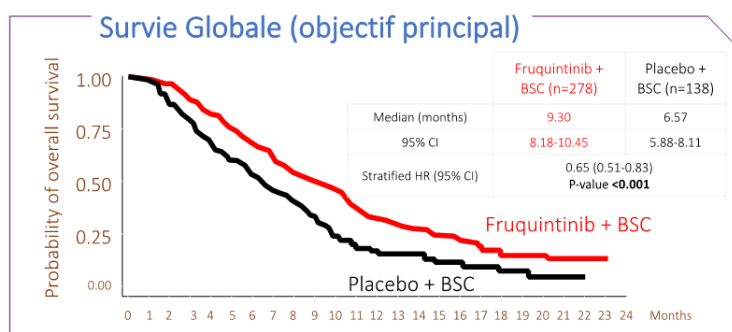
Li J. et al., ASCO 2017 - Abstract 3508

Après le TAS 102 et le regorafenib, une nouvelle chimiothérapie orale a été évaluée en phase III en 3^{ème} ligne ou au-delà dans le cancer colorectal métastatique. Le fruquintinib, inhibiteur de tyrosine kinase multicible, a été utilisé en monothérapie face à un placebo dans une randomisation 2/1 chez des patients chinois en 3^{ème} ligne ou au-delà.

Contrairement aux études sus-citées (avec TAS-102 et Regorafenib), les malades de cette étude, bien qu'en 3^{ème} ligne étaient moins prétraités (30 % d'exposition au bevacizumab, 15 % aux anti-EGFR).

Au total, 416 patients ont été randomisés (278 dans le bras fruquintinib). L'objectif principal a été largement atteint avec un bénéfice net en survie globale : 9,3 vs 6,57 mois (HR 0,65 (0,51- 0,83) $p < 0,001$). Le bénéfice était également significatif en survie sans progression : 3,7 vs 1,84 mois (HR 0,26 (0,21- 0,34) $p > 0,001$) et en taux de réponse : 13 % vs 0 % ($p = 0,012$). Le profil de toxicité était classique avec 61 % de toxicités grade 3-4 dominées par HTA (21 %) et syndrome mains-pieds (10 %). Ce nouvel agent probablement réservé dans un premier temps aux malades asiatiques sera à évaluer ultérieurement dans de nouvelles études dans l'hémisphère occidental et dans une population plus avancée avant de pouvoir rejoindre ses deux grands frères regorafenib et TAS 102.

Fruquintinib : nouvel antiangiogénique oral multicibles testé dans le CCRM en L3



• Bénéfice également en taux de réponse, SSP, TCM

J. Li et al., ASCO® 2017, Abs 3508

La radio embolisation hépatique dans le CCRM : quelle pertinence clinique ?

Sharma RA. et al., ASCO 2017 - Abstract 3507 et Wasan Het et al., ESMO 2017 - Abstract LBA26

Les cancers colorectaux métastatiques (CCRM) avec mutation de BRAF présente un pronostic très sombre alors qu'aucun traitement standard spécifique n'a été défini pour l'améliorer. L'utilisation en monothérapie ou en association à la chimiothérapie d'un inhibiteur de BRAF est inefficace en raison d'une dérivation des voies métaboliques transitant par le récepteur de l'EGF. D'où l'idée de proposer une double dérivation de BRAF par un inhibiteur spécifique, le vemurafenib et de l'EGFR par du cetuximab.

A l'ASCO, une analyse poolée préplanifiée des 3 essais en première ligne de radio embolisation hépatique couplée à la chimiothérapie par FOL-FOX ± bevacizumab a été une déception : malgré l'inclusion de plus de 1100 patients, la médiane de survie globale obtenue par la chimiothérapie n'était pas améliorée par la radio embolisation hépatique (23,3 vs 22,6 mois).

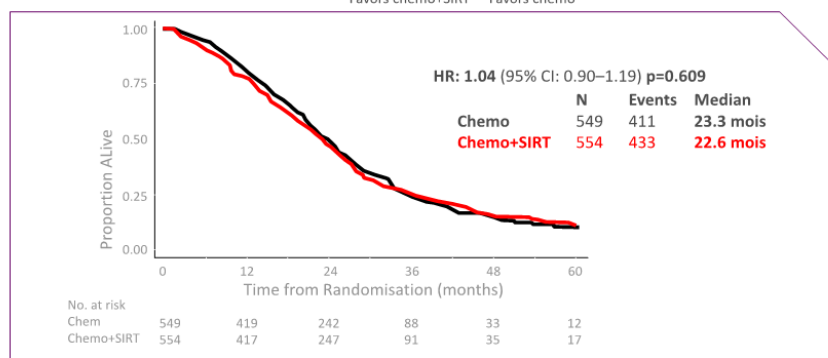
Une analyse rétrospective d'efficacité selon le statut RAS et le siège de la tumeur primitive a été présentée à l'ESMO. On peut s'étonner comme souvent du caractère parcellaire des données collectées : données manquantes sur le RAS chez 640 des 1103 patients et siège tumoral disponible seulement chez 718 patients.

Au final, les mauvais résultats de la radio embolisation persistaient quel que soit le statut RAS (WT/MT ou inconnu). Il existait un signal positif d'activité chez les 178 patients avec cancer colique droit chez lequel la radio embolisation semblait apporter un bénéfice de survie significatif de 5 mois (22 vs 17, $p=0,007$). En conclusion, même si cette efficacité isolée dans les colons droits s'inscrit dans une foule d'informations visant à différencier la prise en charge thérapeutique des CCRM selon leur siège tumoral, la pertinence clinique de la radio embolisation hépatique dans le CCRM reste peu évidente. Son coût demeure prohibitif (plus de 10 000 euros l'injection) et sa place même en sauvetage paraît discutable. A l'heure actuelle seule une utilisation en recherche paraît souhaitable dans le CCRM.

SIRT : Résultats de survie globale

• Survie Globale (n=1103)

Study	HR (95% CI)	P-value	Weight %
FOXFIRE	1.04 (0.83, 1.31)	0.712	35.18
SIRFLOX	1.06 (0.87, 1.28)	0.578	50.20
FOXFIRE GLOBAL	0.95 (0.67, 1.36)	0.789	14.62
Overall	1.04 (0.90, 1.19)	0.609	100.00



RA. Sharma et al., ASCO® 2017, Abs 3507





AGENDA FFCD

COURS INTENSIF ROUMANIE

26 - 28 octobre 2017

BUCAREST

COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

17 - 18 novembre 2017

CENTRE D'ENSEIGNEMENT ET DE CONGRÈS

HÔPITAL PIERRE PAUL RIQUET (PURPAN)

Avenue Jean Dausset

TOULOUSE

Le programme et le bulletin d'inscription de ce Cours Intensif sont disponibles sur le site internet de la FFCD : <http://www.ffcd.fr>



CONSEIL SCIENTIFIQUE

7 Décembre 2017

PARIS

JOURNÉES FRANÇAISES DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE 2018

25 - 26 janvier 2018

CERCLE NATIONAL DES ARMÉES

8, place Saint Augustin - 75008 - PARIS

Le programme et le bulletin d'inscription des JFCD 2018 seront disponibles sur le site internet de la FFCD : <http://www.ffcd.fr>



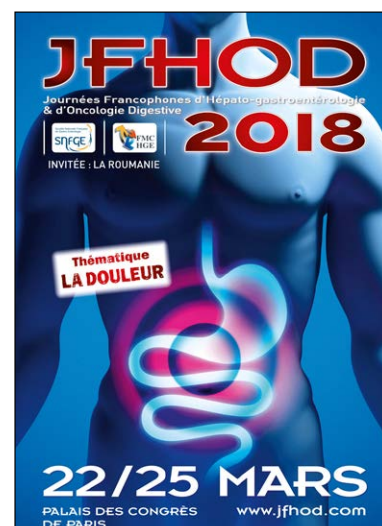
JFHOD 2018

22 - 25 mars 2018

PALAIS DES CONGRÈS - PARIS

Les Journées Francophone d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive auront lieu du jeudi 22 au dimanche 25 mars 2018 au Palais des Congrès de Paris.

<http://www.jfhod.com>





2018 ASCO ANNUAL MEETING

CHICAGO - June 1 - 5, 2018

ASCO wants to ensure that you never miss a deadline. From the opening of registration and hotel reservations to the release of abstracts, keep these dates in mind as you prepare to attend the 2018 ASCO Annual Meeting.

KEY DATES

OCTOBER 25, 2017

Member Registration and Hotel Reservations Open

NOVEMBER 13, 2017

Abstract Submitter Opens - Review important abstract submission dates

NOVEMBER 15, 2017

Preliminary Program Available

DECEMBER 6, 2017

General Registration and Hotel Reservations Opens

FEBRUARY 13, 2018, AT 11:59 PM (EST)

Abstract Submission Deadline

MARCH 15, 2018

Late-Breaking Data Submission Deadline (authors must submit a shell/placeholder by the February 13 deadline to be considered for Late-Breaking Submission)

MARCH 20-21, 2018

Scientific Program Committee Meets to Select

2018 ASCO[®]
ANNUAL MEETING

June 1-5, 2018

McCormick Place | Chicago, IL | #ASCO18

Abstracts

MARCH 30, 2018

First Authors Notified of Abstract Selection Decision

APRIL 8, 2018

Abstract Withdrawal Request Deadline

MID-APRIL, 2018

Abstract titles released

Full Program Available, Including Abstract Titles

APRIL 25, 2018, AT 11:59 PM (EDT)

Hotel Reservations and Early Registration Deadline

MAY 16, 2018 AT 5:00 PM (EDT)

Abstracts released on Meeting Library.

JUNE 1-JUNE 5, 2018

2018 ASCO Annual Meeting

<https://www.asco.org/2018-asco-annual-meeting>

ESMO 2018 CONGRESS

Munich, Germany - 19-23 October, 2018

In 2018, the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress will take place in Munich, Germany from 19-23 October.

Together with its partner, the European Association for Cancer Research (EACR), the ESMO will bring cancer researchers and

clinicians together to enable collaboration and the exchange of ideas, from the laboratory to the bedside and back. This exciting partnership creates a unique cancer congress in Europe with huge scientific reach and the true potential to improve the lives of cancer patients. The ESMO Congress is the most influential annual meeting for oncology professionals in Europe.

<http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress>.

Online registration will be available in February 2017.





Rédacteurs en chef : R. GUIMBAUD & G. LLEDO

Comité de rédaction : P. ARTRU, F. BIBEAU, R. GUIMBAUD, A. LIÈVRE, G. LLEDO & J. TAÏEB.

Coordination : C. GIRAULT - Réalisation graphique : Atelier Isatis - Date de parution : Octobre 2017 - ISSN : En cours