

Dernières actualités sur les tumeurs digestives

Highlights
2021

Compte-rendu
Congrès Américain de Cancérologie

Ce contenu est un un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.

Cancer Colorectal Non Métastatique

Highlights
2021

Présenté par :

Dr Pascal ARTRU

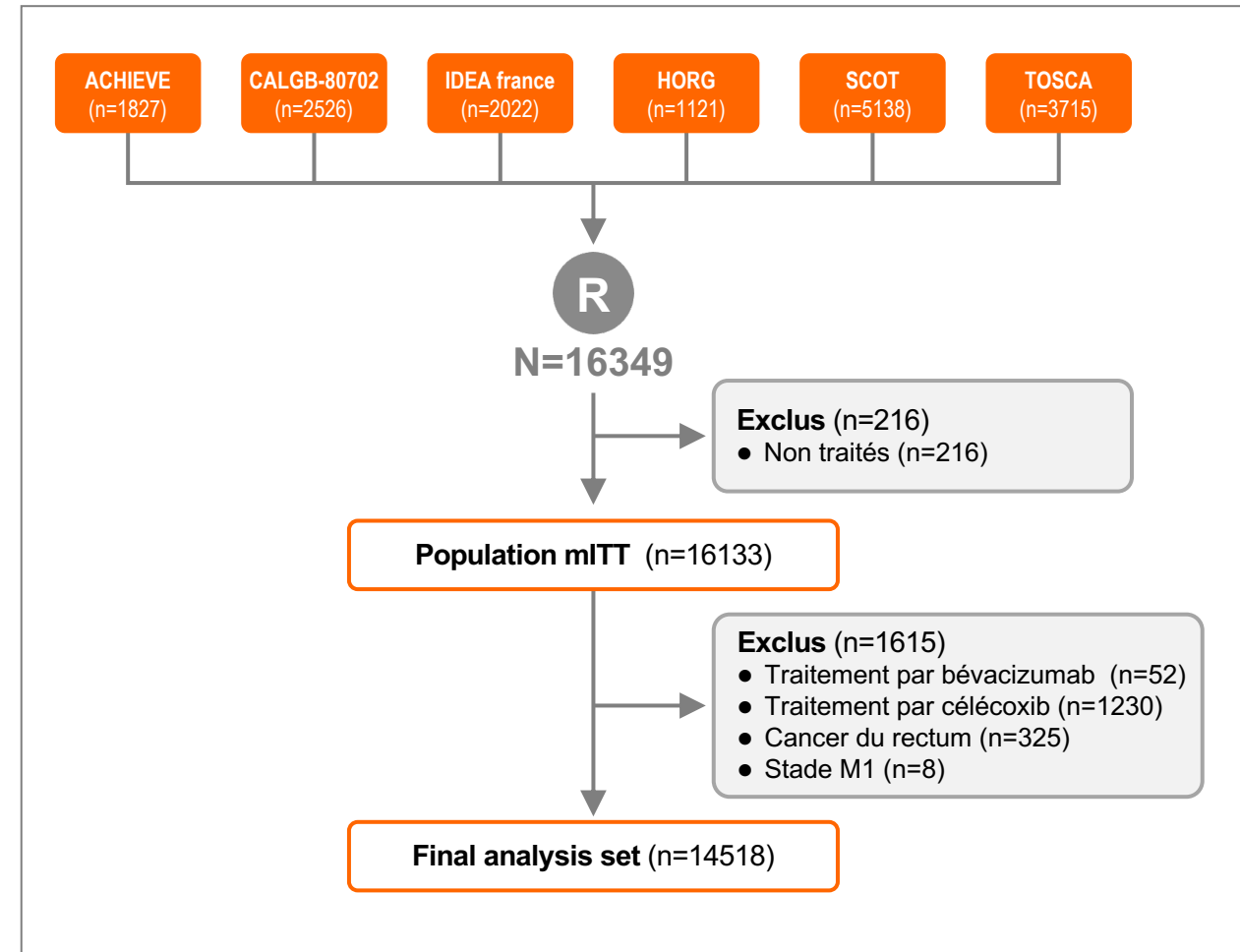
Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon

**Early-onset stage II/III colorectal adenocarcinoma
in the IDEA database:
Treatment adherence, toxicities, and outcomes
from adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin**

E. Fontana et al., ASCO2021, Abs #3517

IDEA: Cancer colorectal du sujet jeune

- Le CCR du sujet de moins de 50 ans est de plus en plus fréquent.
- À partir de la base IDEA, les auteurs ont étudié chez ces patients < 50 ans opérés pour un CCR de stade II ou III
 - Les caractéristiques cliniques
 - L'adhérence au traitement
 - Les toxicités
 - Les survies spécifiques (Survie sans maladie et survie globale)



Caractéristiques des patients



	Age		p
	< 50 ans (N=1564)	≥ 50 ans (N=14785)	
Essai, n (%)			<0,0001¹
TOSCA	23,1%	22,7%	
SCOT	25,3%	32,1%	
IDEA France	10,4%	12,6%	
C80702	24,1%	14,5%	
HORG	7,1%	6,8%	
ACHIEVE	10,0%	11,3%	
Sexe, n (%)			<0,0001¹
Femmes	48,7%	43,0%	
Hommes	51,3%	57,0%	
Ethnie, n (%)			<0,0001¹
Caucasienne	70,7%	75,4%	
Asiatique	20,0%	20,6%	
Noire	7,8%	3,5%	
Autre	1,0%	0,5%	
Multiple	0,4%	0,1%	
ECOG PS, n (%)			<0,0001¹
0	85,9%	80,1%	
1	13,8%	19,5%	
2	0,3%	0,4%	
Chimiothérapie, n (%)			0,0025¹
CAPOX	40,2%	44,2%	
FOLFOX	59,8%	55,8%	
Suivi médian , mois (intervalle)	69,45 (67,61 – 71,32)	71,85 (71,55 – 71,98)	

	Age		p
	< 50 ans (N=1564)	≥ 50 ans (N=14785)	
Stade tumoral, n (%)			0,9677¹
T0	0,0%	0,0%	
T1	3,2%	3,1%	
T2	7,5%	7,7%	
T3	65,7%	66,0%	
T4	23,6%	23,2%	
Stade ganglionnaire, n (%)			<0,0001¹
N0	23,5%	20,0%	
N1	52,2%	57,9%	
N2	24,4%	22,1%	
Groupe de risque, n (%)			0,0010¹
Stade 2 à haut risque	23,5%	20,0%	
Stade 3 : T1-3/N1	43,1%	47,2%	
Stade 3 : T4 et/ou N2	33,4%	32,8%	
Localisation, n (%)			0,0011¹
Proximale	38,8%	43,9%	
Distale (colon et rectum)	61,2%	56,1%	
Grade histologique, n (%)			0,0073¹
Bas	76,9%	80,9%	
Elevé	23,1%	19,1%	
Nb de ganglions examinés, n (%)			<0,0001¹
<12	8,4%	14,3%	
≥12	91,6%	85,7%	

¹ Chi-Square p-value;

Toxicités

Digestives- CRC précoces > CRC tardifs

	Age		p
	< 50 ans (N=1311)	≥ 50 ans (N=13207)	
Symptômes gastrointestinaux, n (%)			0,0436¹
Tout symptôme GI tous grades	423 (68,7%)	3822 (64,6%)	
Absence de symptôme GI	193 (31,3%)	2095 (35,4%)	
Nausées, n (%)			<0,0001¹
Non	321 (41,7%)	4200 (55,2%)	
Grade 1	274 (35,6%)	2360 (31,0%)	
Grade 2	156 (20,3%)	888 (11,7%)	
Grade 3	18 (2,3%)	161 (2,1%)	
Vomissements, n (%)			<0,0001¹
Non	598 (77,8%)	6382 (83,9%)	
Grade 1-2	159 (20,7%)	1118 (14,7%)	
Grade 3+	12 (1,6%)	105 (1,4%)	
Diarrhées, n (%)			0,3765¹
Non	569 (57,9%)	5344 (57,6%)	
Grade 1-2	362 (36,9%)	3344 (36,1%)	
Grade 3+	51 (5,2%)	585 (6,3%)	

¹ Chi-Square p-value;

Hématologiques – CRC précoces < CRC tardifs

	Age		p
	< 50 ans (N=1311)	≥ 50 ans (N=13207)	
Toxicités hématologiques, n (%)			0,0002¹
Toute toxicité tous grades	383 (62,2%)	4107 (69,4%)	
Pas de toxicité hématologique	233 (37,8%)	1812 (30,6%)	
Neutropénie fébrile, n (%)			0,0117¹
Non	969 (98,6%)	9011 (97,2%)	
Grade 1-5	14 (1,4%)	258 (2,8%)	
Neutropénie, n (%)			0,0018¹
Non	404 (52,5%)	3566 (46,8%)	
Grade 1-2	257 (33,4%)	2642 (34,7%)	
Grade 3+	108 (14,0%)	1404 (18,4%)	
Thrombopénie, n (%)			<0,0001¹
Non	468 (60,9%)	3885 (51,1%)	
Grade 1-2	290 (37,7%)	3560 (46,8%)	
Grade 3+	11 (1,4%)	164 (2,2%)	

Adhésion au traitement

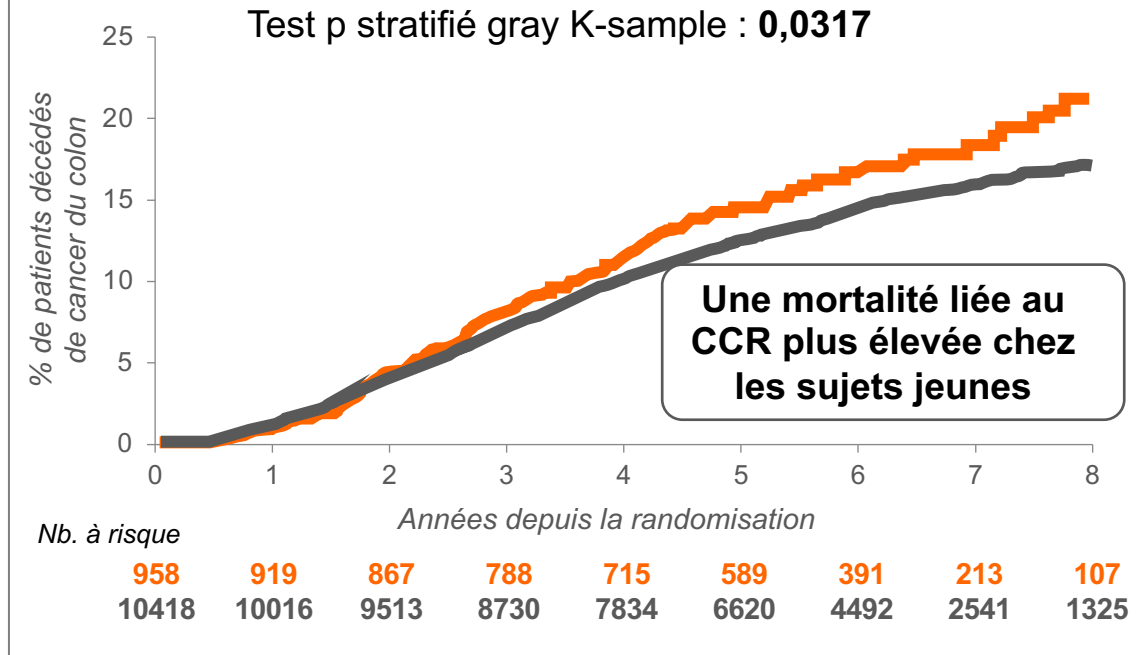
	CAPOX 3 mois			CAPOX 6 mois			FOLFOX 3 mois			FOLFOX 6 mois		
	Age			Age			Age			Age		
Mesure de l'adhésion au traitement	< 50 ans (N=295)	≥ 50 ans (N=3212)	p	< 50 ans (N=319)	≥ 50 ans (N=3144)	p	< 50 ans (N=350)	≥ 50 ans (N=3415)	p	< 50 ans (N=347)	≥ 50 ans (N=3436)	p
Achèvement des cycles, n (%)			0,0619¹			0,0004¹			0,0284¹			0,0472¹
Durée complète atteinte	257 (88,9%)	2737 (86,5%)		239 (75,6%)	1995 (64,6%)		326 (93,4%)	3099 (91,5%)		253 (74,9%)	2371 (69,7%)	
Durée complète non atteinte	27 (9,3%)	402 (12,7%)		77 (24,4%)	1091 (35,3%)		18 (5,2%)	270 (8,0%)		85 (25,1%)	1032 (30,3%)	
Durée complète dépassée	5 (1,7%)	24 (0,8%)		0 (0,0%)	1 (0,0%)		5 (1,4%)	19 (0,6%)				
Donnée manquante	6	49		3	57		1	27		9	33	

¹ Chi-Square p-value; ² Kruskal-Wallis p-value;

Survie spécifique au cancer

Survie spécifique au cancer chez les patients de stade 3

	< 50 ans (n=958)	≥ 50 ans (n=10418)
Evènements/Total	155/958	1451/10418
HR (IC 95%)	Référence	0,83 (0,71 - 0,98)
Taux de mortalité spécifique au cancer à 5 ans, % (IC 95%)	21,3 (18,0 - 25,2)	17,1 (16,3 - 18,1)



Taux de mortalité sans rechute et de mortalité spécifique au cancer

		CRC précoces	CRC tardifs	HR ajusté ¹ (IC 95%)	p
Taux de survie sans rechute à 3 ans, %	Stade II haut risque	87,6 (84,1-91,3)	88,0 (86,8-89,2)	0,98 (0,72-1,34)	0,91
	Stade III bas risque (T1-3 N1)	81,6 (78,0-85,3)	84,0 (83,0-84,9)	0,99 (0,80-1,22)	0,90
	Stade III haut risque (T4 et/ou N2)	54,5 (49,7-59,9)	64,5 (63,1-65,9)	0,74 (0,64-0,87)	0,0003
Taux de mortalité spécifique au cancer à 5 ans, %	Stade II haut risque	4,8 (2,9-7,8)	7,6 (6,6-8,7)	1,38 (0,84-2,27)	0,21
	Stade III bas risque (T1-3 N1)	7,1 (5,1-9,8)	6,9 (6,3-7,5)	0,96 (0,70-1,30)	0,78
	Stade III haut risque (T4 et/ou N2)	23,9 (20,0-28,6)	20,7 (19,5-21,9)	0,81 (0,67-0,99)	0,040

Conclusions

Comparés à des patients plus âgés, les sujets jeunes :

- 1 Ont un meilleur IP.
- 2 Présentent des profils de toxicité différents : anti-émétiques à optimiser.
- 3 Reçoivent plus de chimiothérapie adjuvante EN DOSE INTENSITÉ (CAPOX et FOLFOX).
- 4 Ont une maladie plus agressive avec plus de rechute et plus de décès.

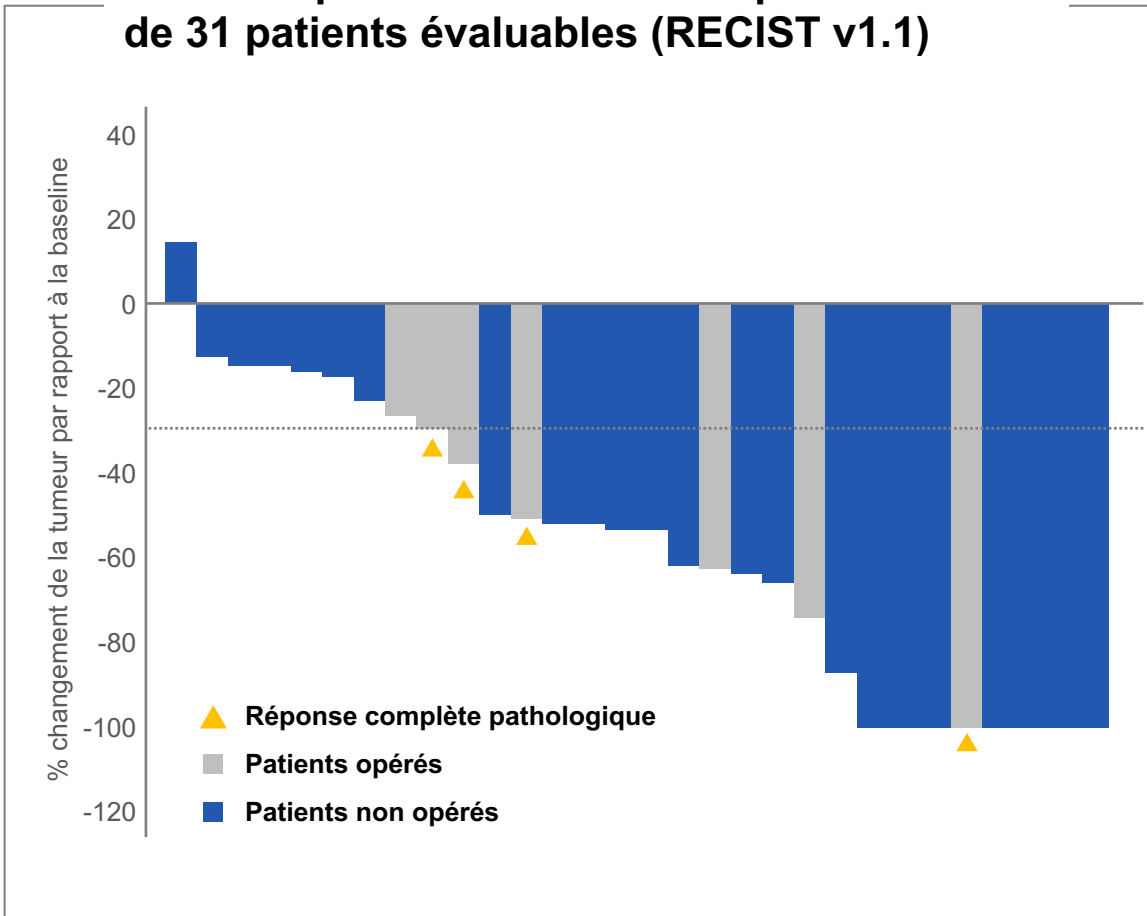
➤ **Nécessité de mieux caractériser ces patients par biologie moléculaire.
Des essais dédiés pourraient être justifiés pour cette population.**

Neoadjuvant pembrolizumab for patients with mismatch repair deficient localized and locally advanced cancers

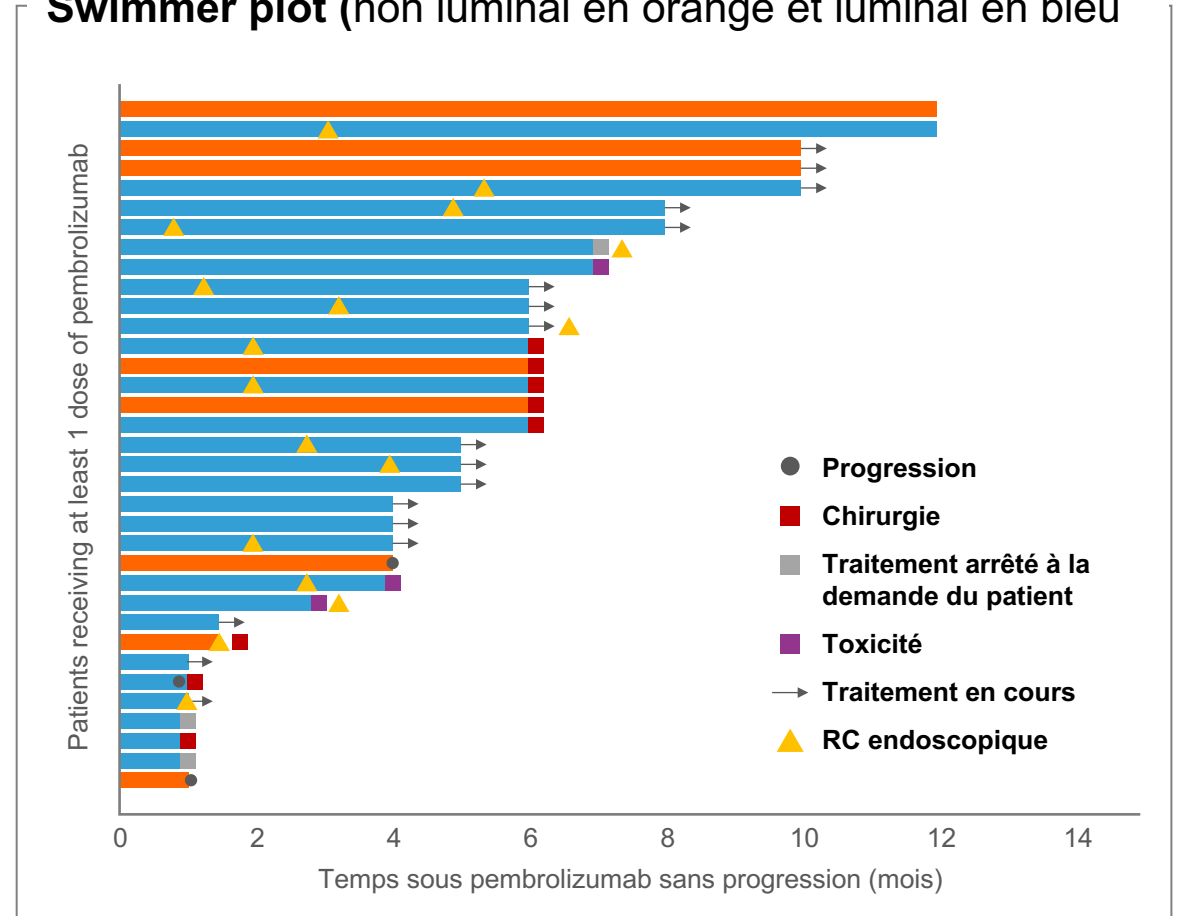
K. Ludford et al., ASCO2021, Abs #2520

Pembrolizumab néoadjuvant dans les cancers MSI

Waterfall plot de la meilleure réponse de 31 patients évaluable (RECIST v1.1)



Swimmer plot (non luminal en orange et luminal en bleu)



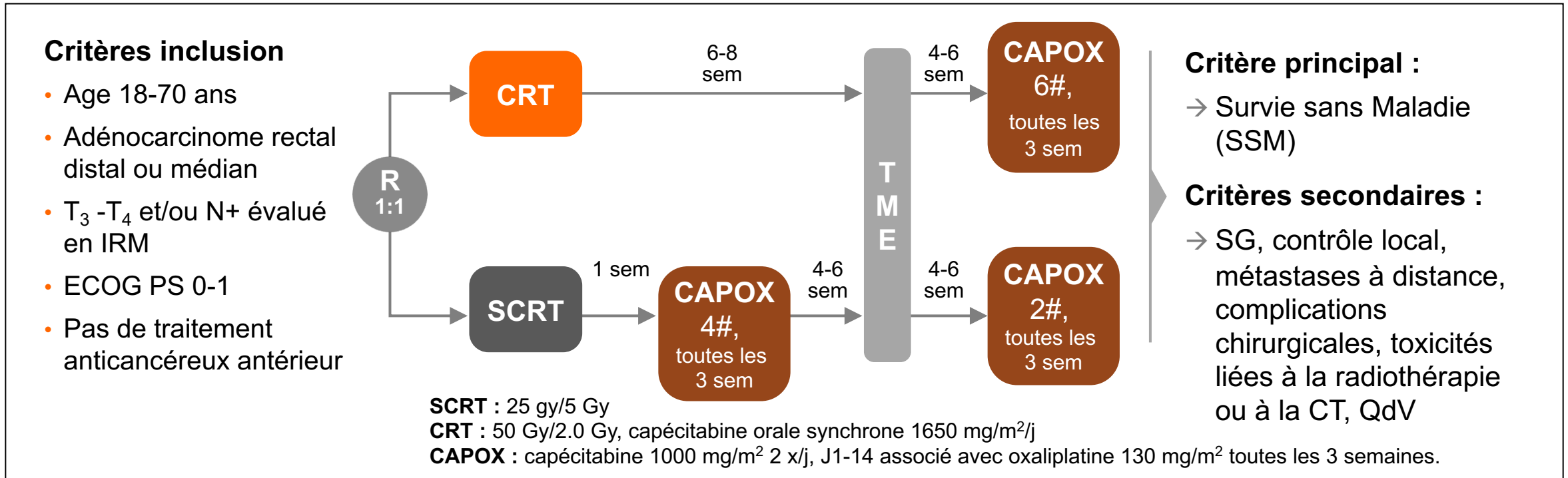
Cancer du rectum

**Multicenter, randomized, phase III trial
of neoadjuvant short-term radiotherapy plus
chemotherapy versus long-term chemotherapy
in locally advanced rectal cancer (STELLAR):
3 year follow-up**

J. Jin et al., ASCO2021, Abs #3510

STELLAR: design

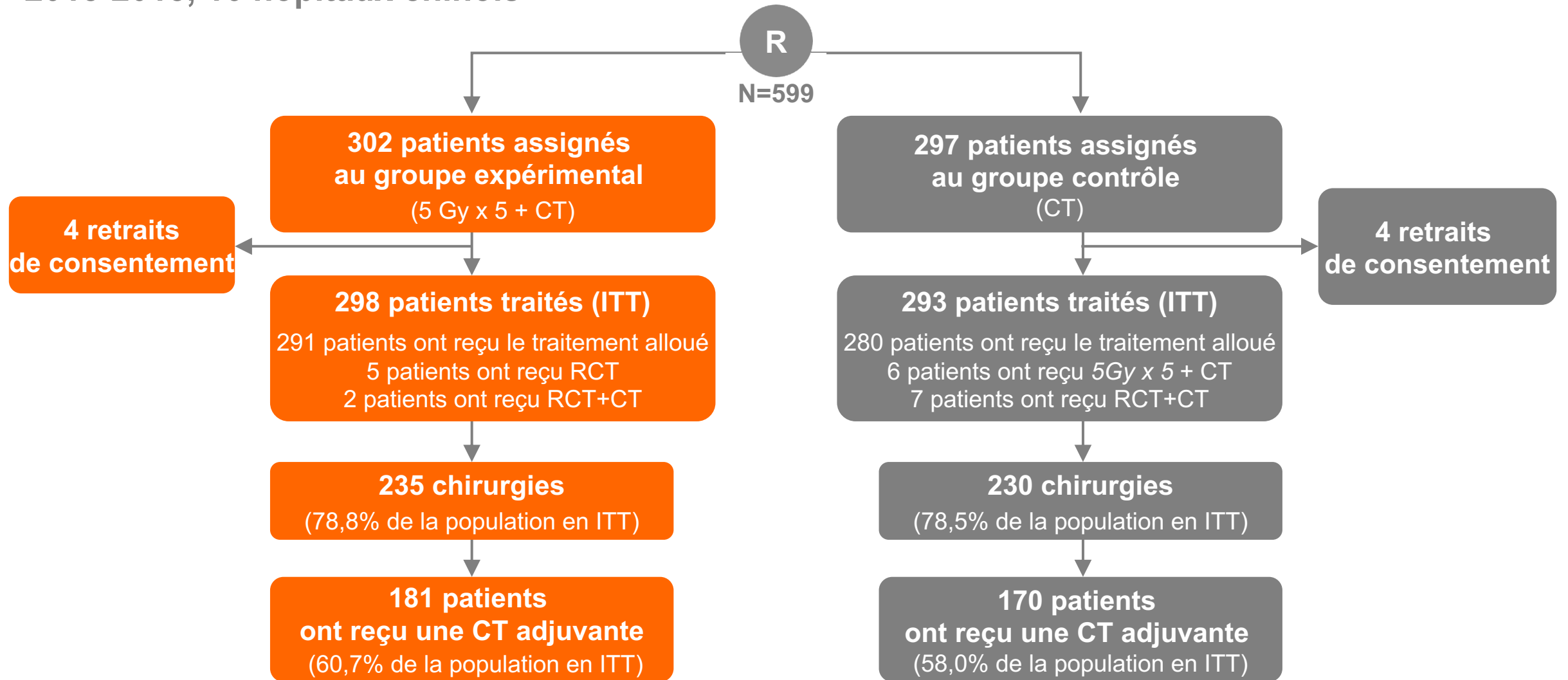
- Patients stratifiés en fonction de l'extension au fascia mésorectal (FMR) en IRM (FMR- vs FMR+)



➤ Objectif de non infériorité du bras expérimental sur SSM à 3 ans

STELLAR : algorithme

2015-2018, 16 hôpitaux chinois



STELLAR: caractéristiques patients

		Groupe expérimental (n = 298)	Groupe contrôle (n = 293)
Age médian, années (extrêmes)		55 (20 - 74)	56 (20 - 74)
Hommes, n (%)		217 (72,8)	206 (70,3)
PS ECOG 0, n (%)		55 (85,9)	250 (85,3)
Stade mrT, n (%)	mrT2	7 (2,3)	9 (3,1)
	mrT3	245 (82,3)	248 (84,6)
	mrT4a	29 (9,7)	11 (3,8)
	mrT4b	17 (5,7)	25 (8,5)
Stade mrN, n (%)	mrN0	43 (14,4)	47 (16,0)
	mrN1	151 (50,7)	147 (50,2)
	mrN2	104 (34,9)	99 (33,8)
Stade Clinique, n (%)	II	43 (14,4)	47 (16,0)
	III	255 (85,6)	246 (84,0)
Distance par rapport à la marge anale (cm), n (%)	<5	144 (48,3)	144 (49,1)
	5-10	152 (51,0)	149 (50,9)
	>10	2 (0,7)	0 (0)
Extension au fascia mésorectal, n (%)		166 (55,7)	163 (55,6)
Envahissement vasculaire extra tumoral, n (%)		159 (53,4)	122 (41,6)

STELLAR toxicités en néoadjuvant

Toxicités de grades 2-5 (NCI-CTC version 4.0)	Groupe expérimental (n = 298)		Groupe contrôle (n = 293)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Hématologiques				
● Leucopénie	6 (2,0)	11 (3,7)	3 (1,0)	2 (0,7)
● Thrombopénie	18 (6,0)	30 (10,1)	0 (0)	2 (0,7)
● Neutropénie	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
● Anémie	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
Gastro-intestinales				
● Proctite	14 (4,7)	0 (0)	9 (3,1)	0 (0)
● Diarrhée	19 (6,4)	0 (0)	14 (4,8)	0 (0)
● Nausées	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
● Vomissements	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermite radique	2 (0,7)	0 (0)	3 (1,0)	0 (0)
Dysfonction hépatique	3 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	64 (21,5)	41 (13,8)	33 (11,3)	4 (1,4)

Incidences des toxicités de grades 3-5 chez 26,5 % vs 12,6 % des patients respectivement dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle (p < 0,001)

STELLAR toxicités chirurgie

Complications chirurgicales	Groupe expérimental (n = 298)	Groupe contrôle (n = 293)
Retard de cicatrisation	17 (7,2)	18 (7,8)
Infection	9 (3,8)	9 (4,0)
Iléus postopératoire	2 (0,8)	6 (2,6)
Fuite anastomotique	1 (0,4)	4 (1,7)
Complications urinaires	1 (0,4)	1 (0,4)
Total	33 (14,0)	36 (15,7)

Les incidences totales des complications chirurgicales étaient comparables entre les 2 groupes (p = 0,625)

STELLAR résultats de la chirurgie

	Groupe expérimental (n = 235)	Groupe contrôle (n = 230)
Type de chirurgie		
Résection abdomino-périnéale	106 (45,1)	95 (41,3)
Résection antérieure	111 (47,2)	121 (52,6)
Procédure de Hartmann	13 (5,5)	8 (3,5)
Autre	5 (2,1)	6 (2,6)
Type de résection		
R0	215 (91,5)	202 (87,8)
R1	20 (8,5)	28 (12,2)
Stade T pathologique		
ypT0	40 (17,2)	32 (13,9)
ypT1	9 (3,8)	10 (4,3)
ypT2	73 (31,1)	64 (27,8)
ypT3	106 (45,1)	113 (49,1)
ypT4	7 (3,0)	10 (4,3)
Non connu	0 (0)	1 (0,4)
Stade N pathologique		
ypN0	167 (71,1)	158 (68,7)
ypN1	55 (23,4)	54 (23,5)
ypN2	12 (5,1)	16 (7,1)
Non connu	1 (0,4)	2 (0,8)

	Groupe expérimental (n = 235)	Groupe contrôle (n = 230)
Stade pathologique		
0	39 (16,6)	27 (11,8)
I	69 (29,4)	64 (27,8)
II	61 (26,0)	67 (29,1)
IIIA	12 (5,1)	15 (6,5)
IIIB	52 (22,1)	47 (20,4)
IIIC	2 (0,9)	8 (3,5)
Non connu	0 (0)	2 (0,8)
cRC (basée sur population en ITT)	28 (9,4)	10 (3,4)
pRC + cRC* (basée sur population en ITT)	67 (22,5)	37 (12,6)
Downstaging T**	141 (60,0)	110 (47,8)
Downstaging N	164 (69,7)	154 (66,9)
Downstaging total	205 (87,2)	186 (80,8)

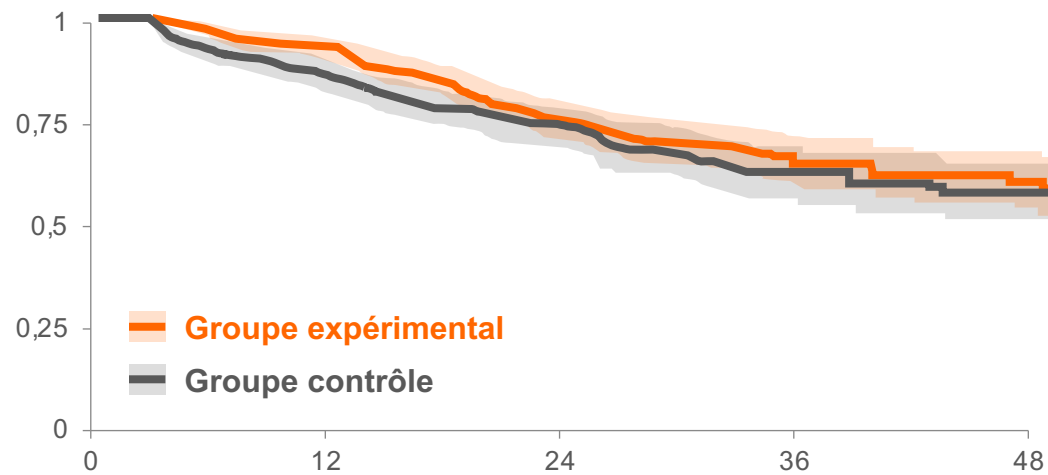
* P = 0,001

** P = 0,01

STELLAR : Résultats de SSM et de SG

Survie sans maladie (SSM)

	Groupe expérimental (n=298)	Groupe contrôle (n=293)
SSM à 3 ans (IC 95%)	64,5% (58,6 - 71,0)	62,3% (56,5 - 68,8)
HR (IC 90%)	0,88 (0,70 - 1,13)	
Test de non-infériorité	p<0,001	

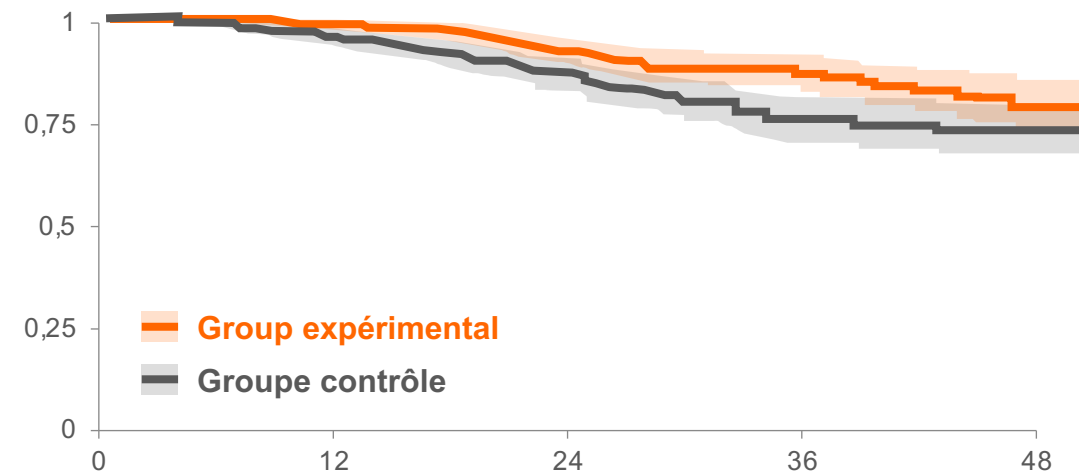


Nb. à risque

Mois	0	12	24	36	48
Groupe expérimental	298	275	183	92	49
Groupe contrôle	293	249	165	86	40

Survie globale (SG)

	Groupe expérimental (n=298)	Groupe contrôle (n=293)
SG à 3 ans (IC 95%)	86,5% (82,3 - 90,9)	75,1% (69,6 - 81,0)
HR (IC 95%)	0,67 (0,46 - 0,97)	
Log-rank test	p=0,036	



Nb. à risque

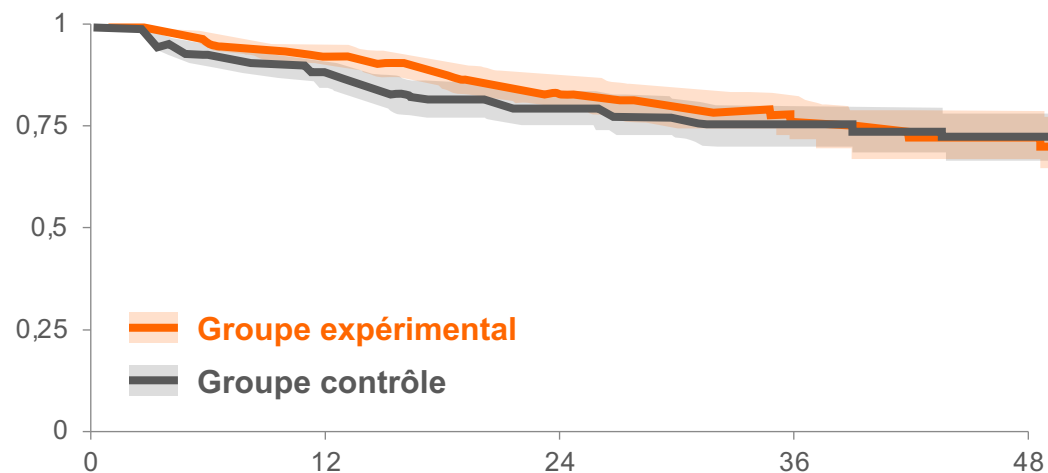
Mois	0	12	24	36	48
Groupe expérimental	298	292	231	123	65
Groupe contrôle	293	274	204	105	44

- Suivi médian : 35 mois

STELLAR : Rechutes locale et métastatique

Survie sans métastase

	Groupe expérimental (n=298)	Groupe contrôle (n=293)
Survie sans métastase à 3 ans (IC 95%)	76,8% (71,5 - 82,5)	75,0% (69,8 - 80,6)
HR (IC 95%)	0,89 (0,63 - 1,25)	
Log-rank test	p=0,484	

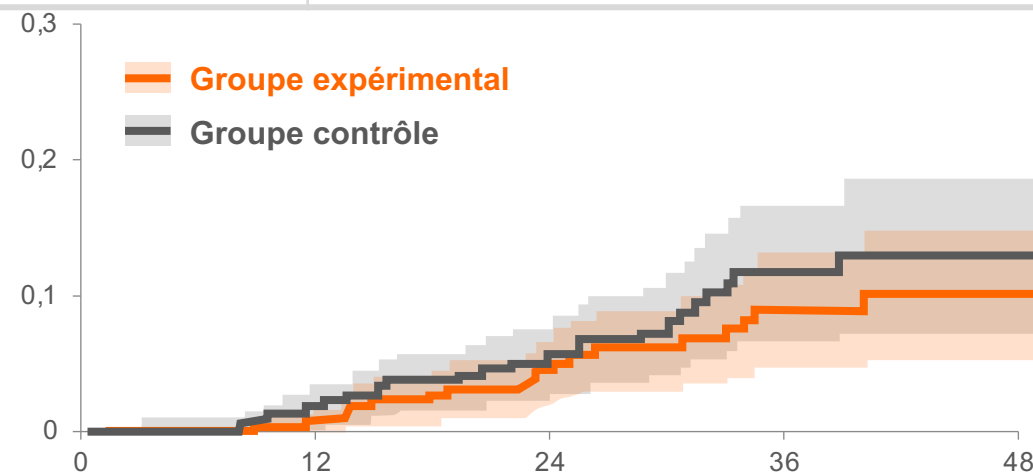


Nb. à risque

	0	12	24	36	48
Groupe expérimental	298	270	198	103	52
Groupe contrôle	293	247	177	93	40

Récidive locorégionale

	Groupe expérimental (n=298)	Groupe contrôle (n=293)
Récidive locorégionale à 3 ans (IC 95%)	8,5% (4,6 - 12,2)	11,1% (6,5 - 15,5)
HR (IC 95%)	0,79 (0,44 - 1,43)	
Log-rank test	p=0,442	



Nb à risque

	0	12	24	36	48
Groupe expérimental	298	287	221	113	59
Groupe contrôle	293	270	195	102	44

STELLAR : Conclusions

- Le schéma TNT RT accélérée puis CT est faisable et sans morbidité postopératoire.
- Les résultats oncologiques sont équivalents voire meilleurs qu'avec le schéma classique.
- Les résultats vont dans le même sens que RAPIDO (*Bahadoer R, Lancet Oncol 2021*) avec une survie du bras contrôle moins bonne.

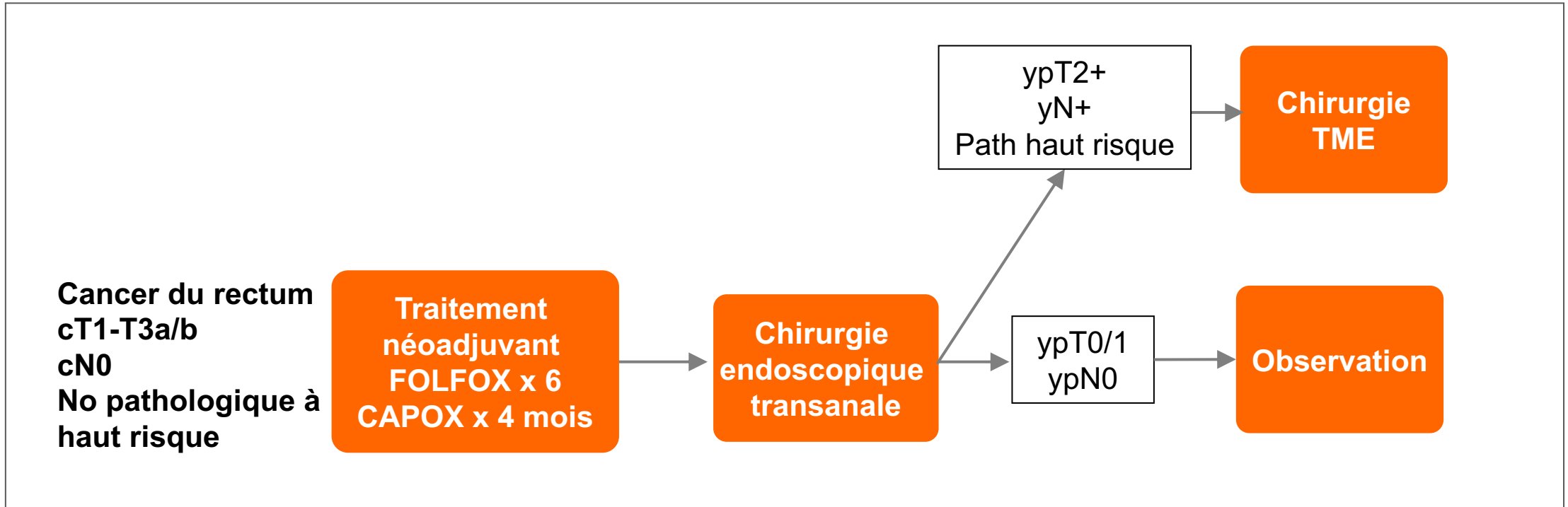
**CCTG CO.28 primary endpoint analysis,
Neoadjuvant chemotherapy,
Excision and Observation for early rectal cancer,
the NEO trial**

HF. Kennecke et al., ASCO2021, Abs #3508

Problématique des cancers du rectum stade I

- La chirurgie TME reste le traitement standard des cancers du rectum T1 à risque et T2.
- **Stratégie de préservation d'organe possible** avec ARCC puis exérèse locale.
(Rullier E, Lancet 2017)
- Mais la RTE dégrade les résultats fonctionnels
 - Etude Nord-américaine NEO avec :
CT d'induction sans radiothérapie puis exérèse locale
 - **Objectif principal** : taux de préservation d'organe

Étude NEO, NCT 03259035 design



Étude NEO

Caractéristiques des patients

- **Recrutement** : Août 2017 – Mai 2020
- **Au total**: 58 patients dans 8 centres canadiens et 1 centre américain.

	Caractéristiques	N = 58	%
Age	Median Extrêmes	67 ans 31 - 83	
Sexe	Hommes/Femmes	41/17	71/29
Ethnie	caucasienne/indigène/asiatique	48/6/4	83/10/7
cT1		8	14
cT2		37	64
cT3ab		13	22
cN0		58	100
Hauteur de la tumeur	Moyenne Intervalle	6 cm 0-18 cm	

Étude NEO

Geste d'exérèse

Compliance à la CT et tolérance

Patients ayant débuté la CT	100% (58)
Patients ayant terminé l'ensemble des cycles de FOLFOX	91% (29/31)
Patients ayant terminé l'ensemble des cycles de CAPOX	89% (23/26)

Pas de toxicités inattendues

Chirurgie endoscopique ou transanale	
TEMS	26 (46 %)
TAMIS	27 (47 %)
Excision	3 (5 %)
Pas de chirurgie endoscopique transanale (progression tumorale)	1 (1,5 %)
Pas de chirurgie endoscopique transanale (refus du patient)	1 (1,5 %)

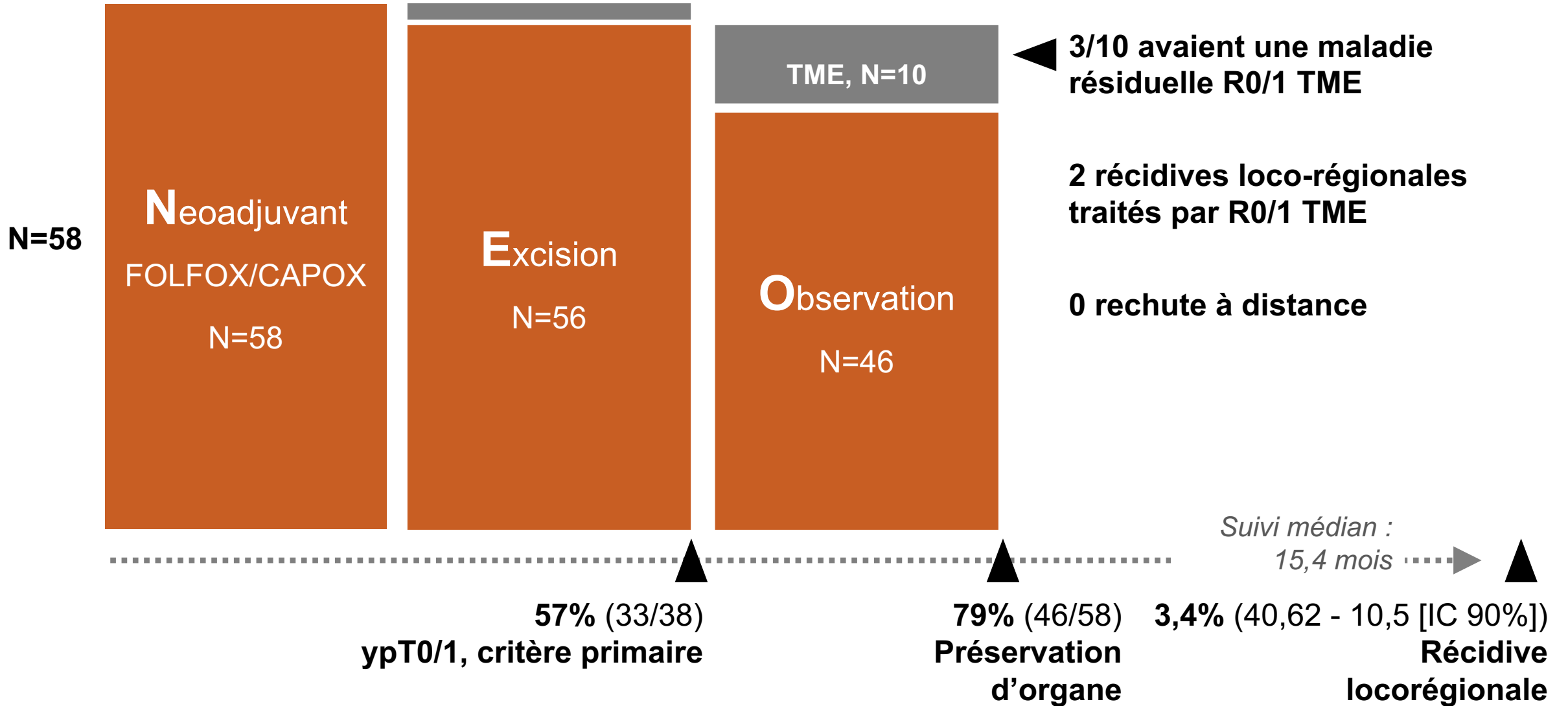


Étude NEO : réponse pathologique

Stade cT	Pas de TES	Stade yp TES*				TME décliné	TME ypt				TME ypN		aOPR	
		*all path N0/X, no path hi risk					T0	T1	T2	T3	N0	N1		
		T0	T1	T2	T3		T0	T1	T2	T3	N0	N1		
T1, n = 8	1	3	2	1	1	1	1	0	0	0	1	0	6/8 (75%)	
T2, n = 37	1	10	10	16	0	10	4	0	0	2	5	1	30/37 (75%)	
T3, n = 13		7	1	3	1	2	3	0	0	0	2	1	10/13 (75%)	
Total = 58	2	33/58 (57%)				13					10			46/58 (79%) IC 90% 68 - 88%

- 33/58 patients répondaient aux critères définis par le protocole pour un traitement de préservation d'organe; psOPR = 57%
- Chez les 23 patients restants, une TME a été recommandée; 13 patients l'ont décliné; aOPR = 79%
- Sur les 10 patients qui ont bénéficié d'une TME, 7 n'avaient pas de maladie résiduelle.

Étude NEO

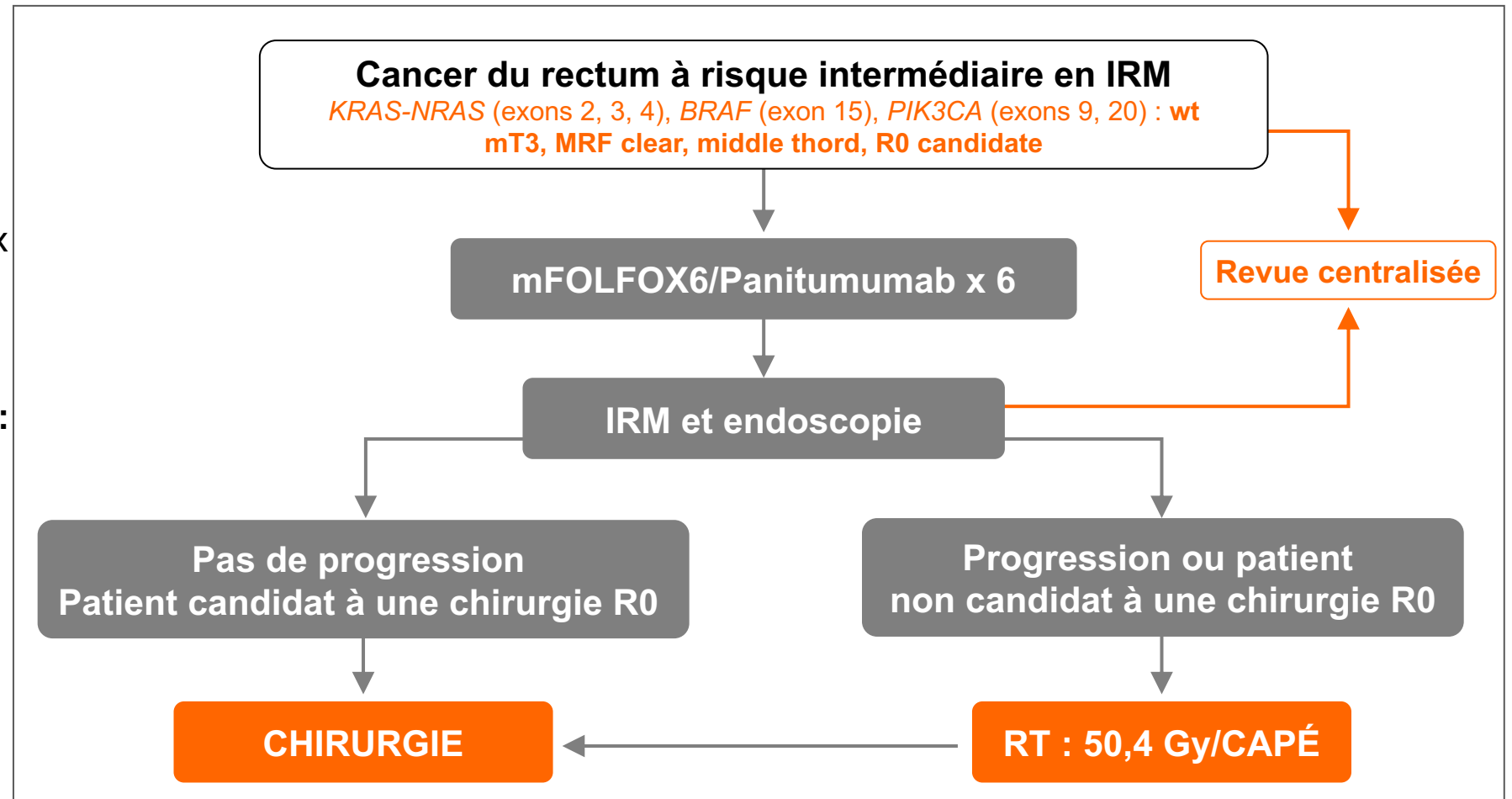


**Phase II trial of neoadjuvant MFOLFOX 6 with panitumumab (P) in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia (MRF) and *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PI3KCA* wild type (4WT):
GEMCAD 1601 pier trial**

C. Fernandez-Martos et al., ASCO2021, Abs #3512

Etude PIER: design

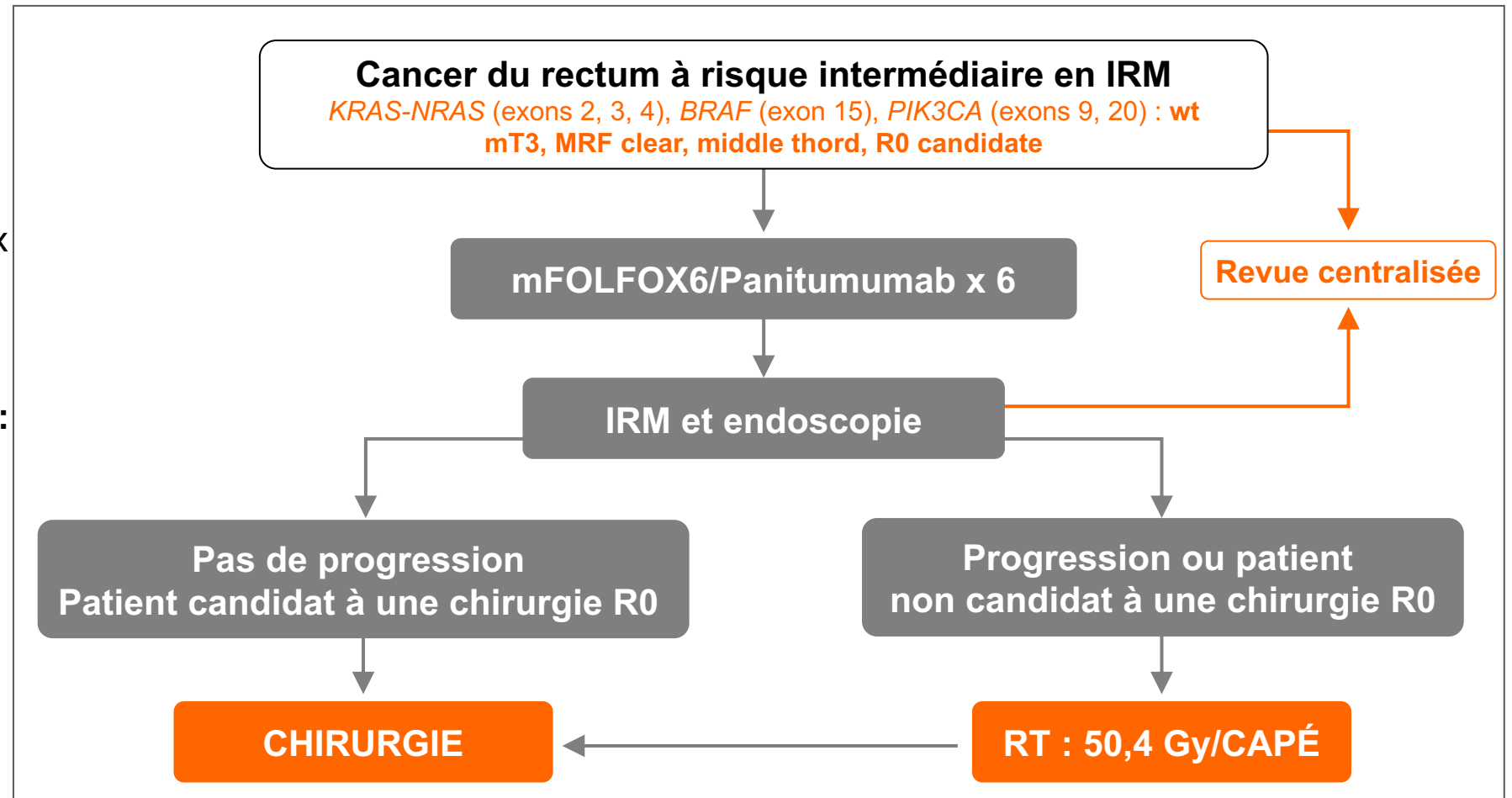
- Design : 2-stage Simon's MiniMax
- Critère primaire :
→ pRC
- Critères secondaires précoces :
→ Tolérance, cRR*, chirurgie R0, RGT**



*cRC: Réponse Complète clinique,
**RGT: Régression de Grade Tumoral

Etude PIER: design

- Design : 2-stage Simon's MiniMax
- Critère primaire :
→ pRC
- Critères secondaires précoces :
→ Tolérance, cRR*, chirurgie R0, RGT**



*cRC: Réponse Complète clinique,
**RGT: Régression de Grade Tumoral

➤ 90 patients screenés, 48 éligibles (42 mutés)

Etude PIER: résultats

Aucune progression sous FOLFOX + Panitumumab et 1 décès non relié au traitement :
34 patients traités, 33 opérés

Caractéristiques		Patients N, (%). N=33
Stade pathologique		
ypT0N0		11 (33)
ypTisN0		2 (6)
I		8 (24)
IIA		7 (21)
IIIA		5 (15)
Catégorie T pathologique	ypT0	11 (33)
	ypTis	2 (6)
	ypT1	5 (15)
	ypT2	6 (18)
	ypT3	9 (27)
	ypT4	0
Catégorie N pathologique	ypN0	28 (85)
	ypN1	5 (15)
	ypN2	0
Résection tumorale R0		33 (100)
Marge de résection circonférentielle ≤ 1 mm		33 (100)

Que retenir de la CT exclusive dans le traitement néoadjuvant des petits/moyens (T1-3, N0) cancers du rectum (NEO et PIER) ?

- Des schémas basés sur l'oxaliplatine utilisés pendant 3 mois donnent des résultats intéressants en termes de réponse radiologique et histologique.
- Résultats suffisants pour permettre une préservation d'organe (suivi insuffisant dans NEO) ?
- L'adjonction de panitumumab pourrait être intéressante chez les patients BRAF/PI3K/RAS non mutés ?

➤ **Résultats préliminaires à confirmer par des essais randomisés**
Intérêt de FOLFIRINOX (étude NORAD en cours sur les plus grosses tumeurs)

Survival and organ preservation according to clinical response after total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer patients:

A secondary analysis from the OPRA trial

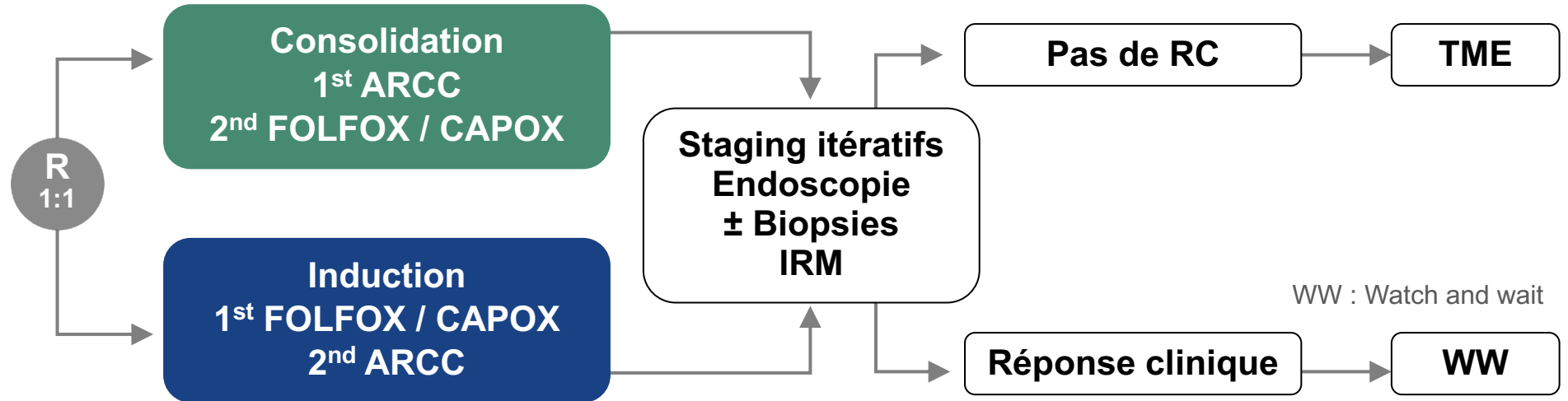
H. Thompson et al., ASCO2021, Abs #3009

Schéma de l'étude

NCI trial registration: NCT02008656
NIH-funded (R01): 1R01CA182551-01

Bras Expérimental

Cancer Rectal
1/3 inf
Stade II-III



WW : Watch and wait

Bras Contrôle (Littérature)

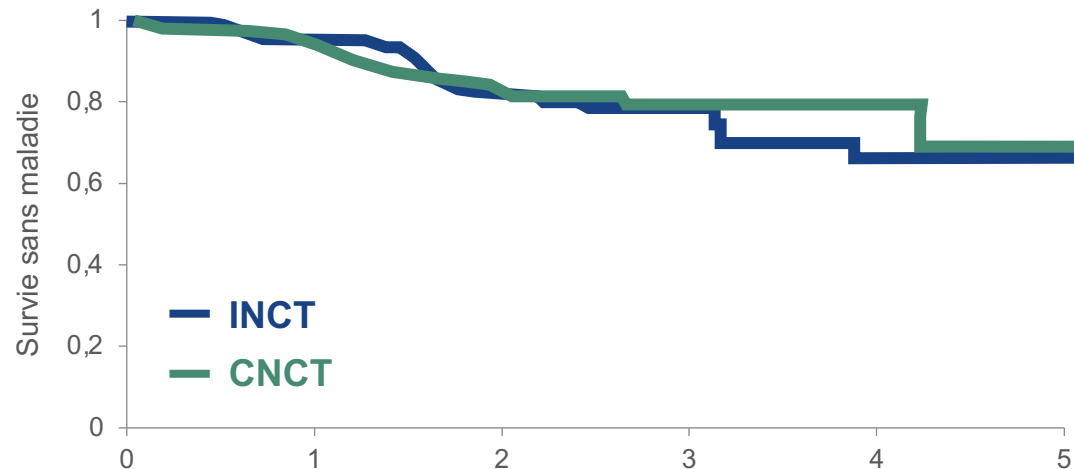
Cancer Rectal
1/3 inf
Stade II-III



Résultats : Survie sans maladie

Survie sans maladie

	INCT (n=148)	CNCT (n=158)
Evènements	28	26
Survie sans maladie à 3 ans (IC 95%)	0,77 (0,69 - 0,86)	0,78 (0,71 - 0,87)
Log-rank	$p=0,63$	

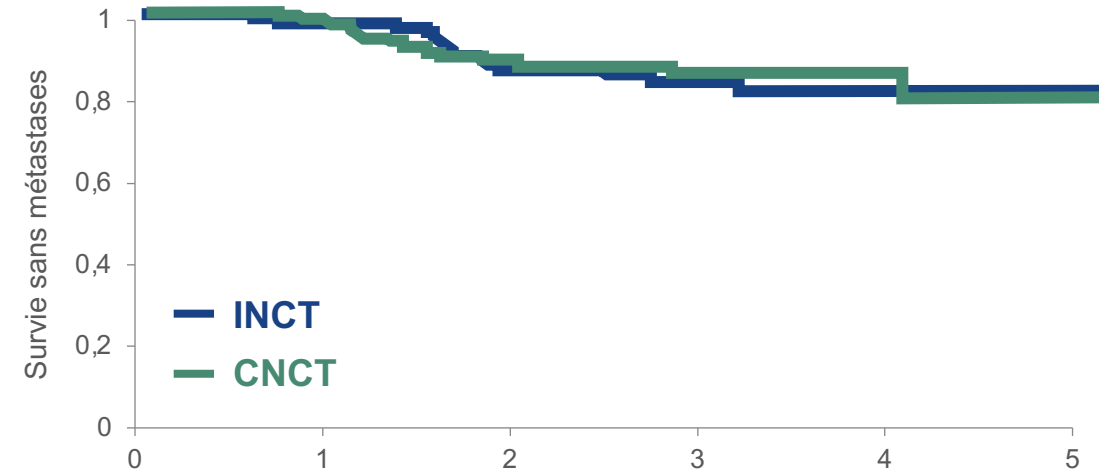


Nb. à risque	0	1	2	3	4	5
INCT	148	118	74	38	15	2
CNCT	158	131	78	40	15	4

- **Suivi médian : 2,26 ans** (min=0,005 / max=5,6)

Survie sans métastases

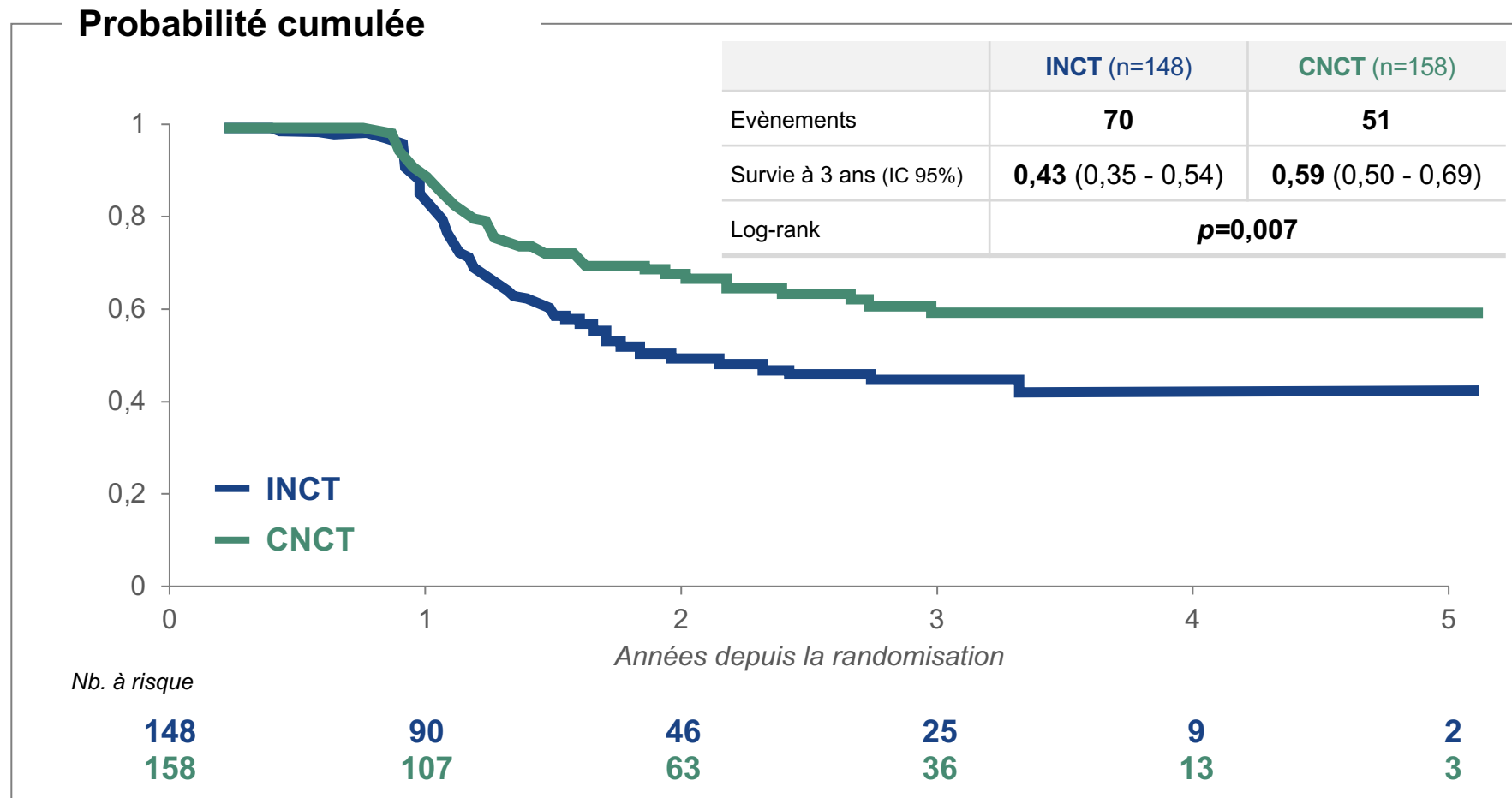
	INCT (n=148)	CNCT (n=158)
Evènements	19	19
Survie sans métastases à 3 ans (IC 95%)	0,82 (0,74 - 0,90)	0,84 (0,77 - 0,91)
Log-rank	$p=0,83$	



Nb. à risque	0	1	2	3	4	5
INCT	148	118	76	39	16	2
CNCT	158	130	79	42	17	4

- **Suivi médian : 2,26 ans** (min=0,003 / max=5,6)

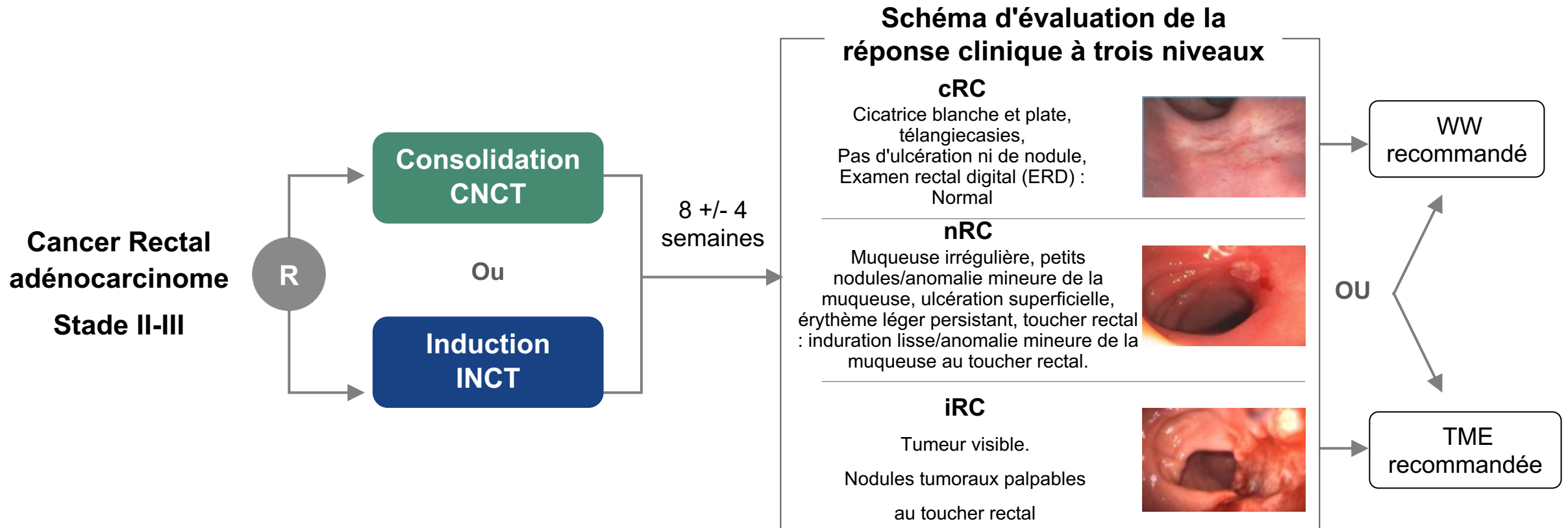
Résultats : Survie sans chirurgie selon les bras



- **Suivi médian : 2,26 ans** (min = 0,003, max = 5,6)

Analyse secondaire d'OPRA

Décision thérapeutique selon 3 paliers de réponse au TNT

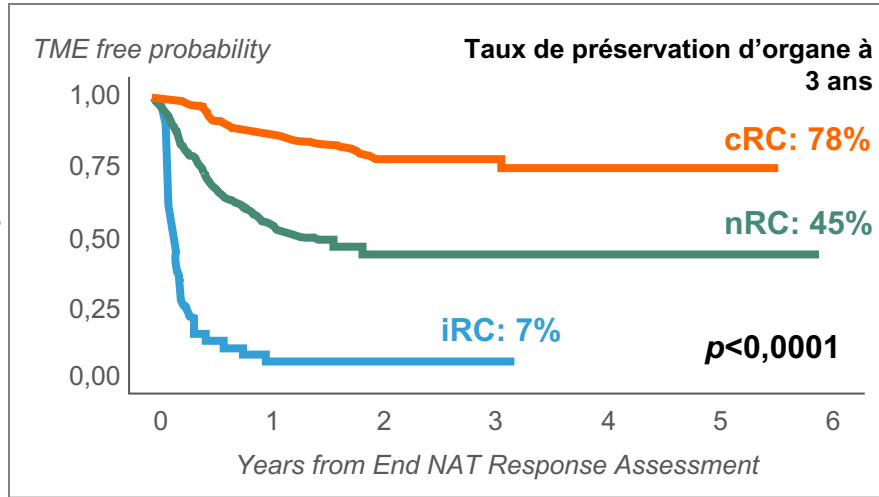


OPRA analyse secondaire stratégie WW

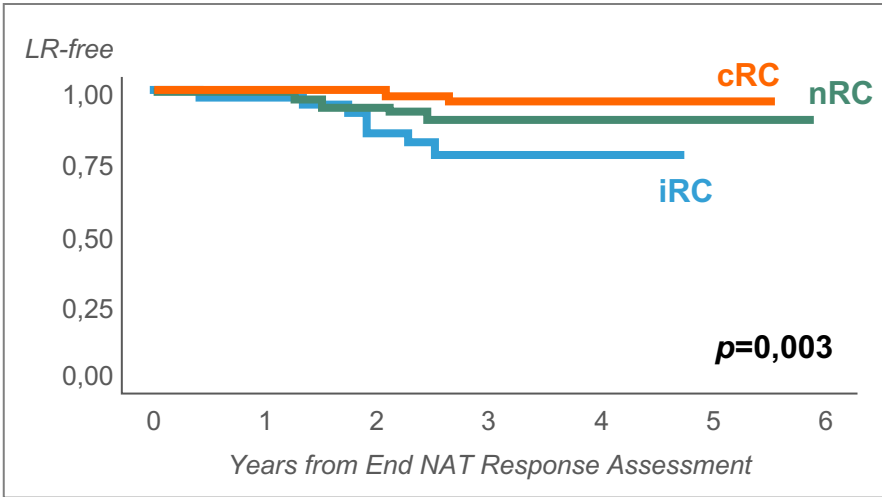
	cRC (n = 124)	nRC (n = 114)	iRC (n = 55)	p
Traitement				0,3
INCT, n (%)	54 (44%)	60 (53%)	28 (51%)	
CNCT, n(%)	70 (56%)	54 (47%)	27 (49%)	
Distance médiane entre la tumeur et la marge anale, cm	4,5	4,0	4,5	0,3
Sexe masculin, n (%)	75 (60%)	80 (70%)	37 (67%)	0,3
Age médian (années)	60	58	55	0,09
Classification cT, n (%)				0,7
1/2	16 (13%)	11 (10%)	4 (7%)	
3	94 (76%)	87 (76%)	45 (82%)	
4	14 (11%)	16 (14%)	6 (11%)	
Classification cN, n (%)				0,08
Négative	45 (36%)	28 (25%)	13 (24)	
Positive	79 (2%)	86 (75%)	42 (76%)	
Délai median d'évaluation (semaines)	7,5	8,0	7,7	0,3
Traitement recommandé après réévaluation, n (%)				-
WW	122 (98%)	94 (82%)	8 (15%)	
TME	2 (2%)	20 (18%)	47 (85%)	

OPRA analyse secondaire stratégie WW

Préservation d'organe

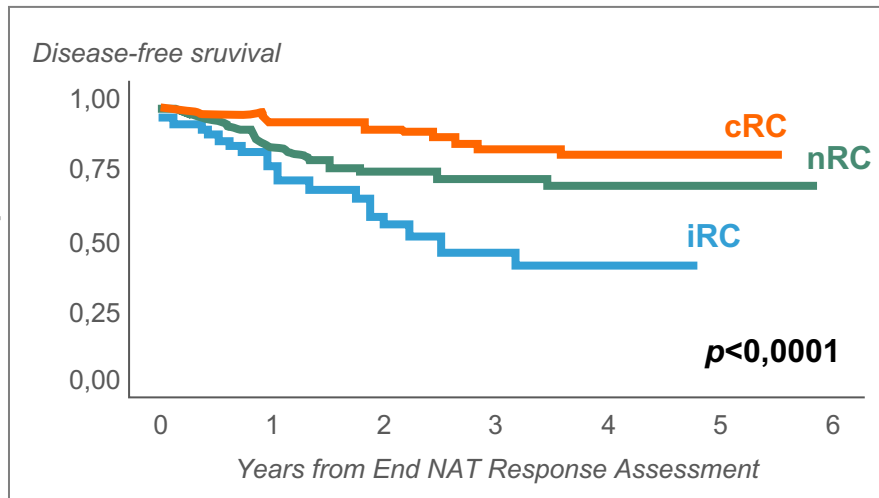


LR-free

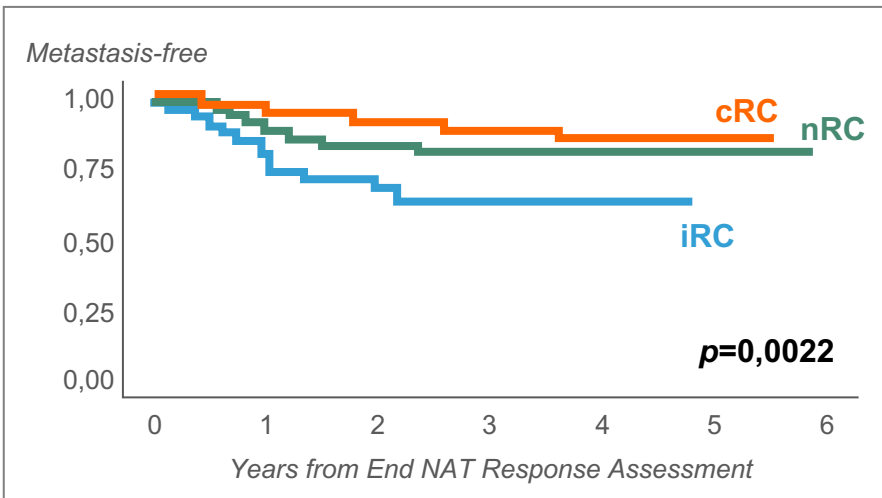


Survie sans récurrence locale

Survie sans maladie



Metastasis-free



Survie sans métastases

Phase II study of preoperative chemoradiotherapy plus avelumab in patients with locally advanced rectal cancer: The AVANA study

L. Salvatore et al., ASCO2021, Abs #3511

Etude AVANA

Etude de Phase II

Patients avec cancer du rectum localement avancé (N=101)

- Risque élevé cT3
- cT4
- CN+

**CTRT + Avélumab 10 mg/kg
toutes les 2 sem,
pour 6 cycles**

Chirurgie

TME
8-10 sem après CTRT

CT adjuvante

Selon la réponse pathologique
(Xelox or Capécitabine pour 6 cycles)

Critère primaire :

- pRC

Critères secondaires :

- Taux de résection R0
- Downstaging tumoral
- Rechute locale
- Taux de préservation sphinctérienne
- SSP
- SG
- Profil de tolérance
- Évaluation de biomarqueurs exploratoires prédictifs et/ou pronostiques

Statistiques :

- P0 : taux de pRC 15%
- Erreur- α (one-side) : 0,05
- Erreur- β : 0,20

- 101 patients nécessaires pour détecter une augmentation absolue de 10 % du taux de pRC

- Le traitement expérimental est retenu pour des études ultérieures si une pRC est observée chez au moins 22 patients.

**➤ Réponse pathologique complète : 23/100 (23%)
Réponse pathologique majeure : 60/100 (60%)**

WW: un objectif à discuter en RCP ?

- Les volumineuses tumeurs T3-T4, ou HR IRM, ou N+ doivent continuer à bénéficier d'une prise en charge type TNT avec chirurgie rectale.

Pour les plus petites tumeurs :

- Les schémas TNT et/ou la CT néoadjuvante (+/- TC ou IO ??) peuvent permettre d'obtenir une réponse tumorale majeure.
- La place de l'exérèse transanale du résidu tumoral se discute en cas réponse subtotale.
- En cas de réponse complète une attitude WW peut être discutée avec surveillance attentive indispensable.
- En cas de réponse subcomplète, la même attitude peut être proposée avec un risque de perte de chance en survie mal évalué (10% ?) avec surveillance attentive indispensable.
- En cas de réponse incomplète, la chirurgie rectale type TME est indispensable.

Surveillance

Surveillance recommandée¹

	Année 1-2	Années 3-5	Années >5
Endoscopie	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
Toucher rectal	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
IRM	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	NA
CT imaging	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
ACE	Tous les 4 mois	Tous les 6-12 mois	Tous les 12 mois

1 Adapted from Smith et al. JAMA Surg 2020;155(7):657-8.

Cancer Colorectal Non Métastatique

Highlights
2021

Présenté par :

Pr Julien TAIEB

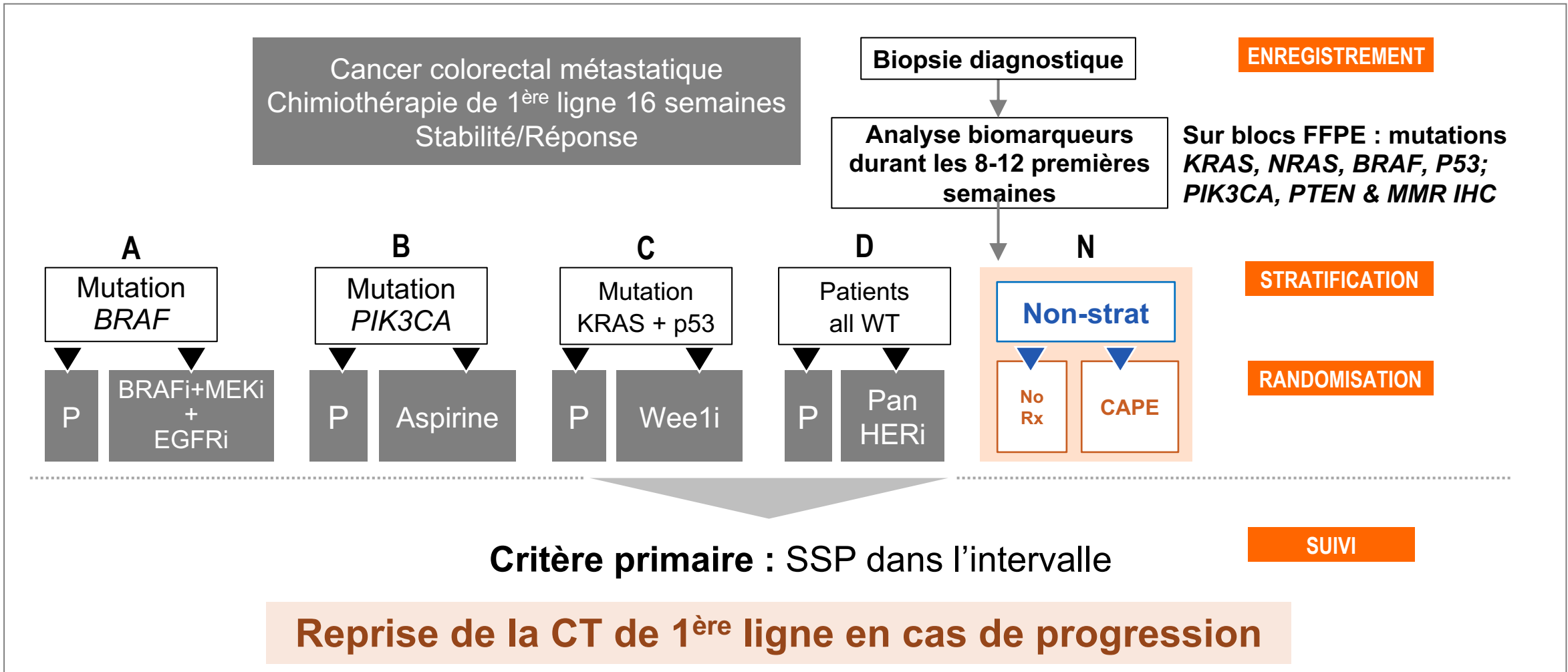
HEGP, Paris

Pause et maintenance

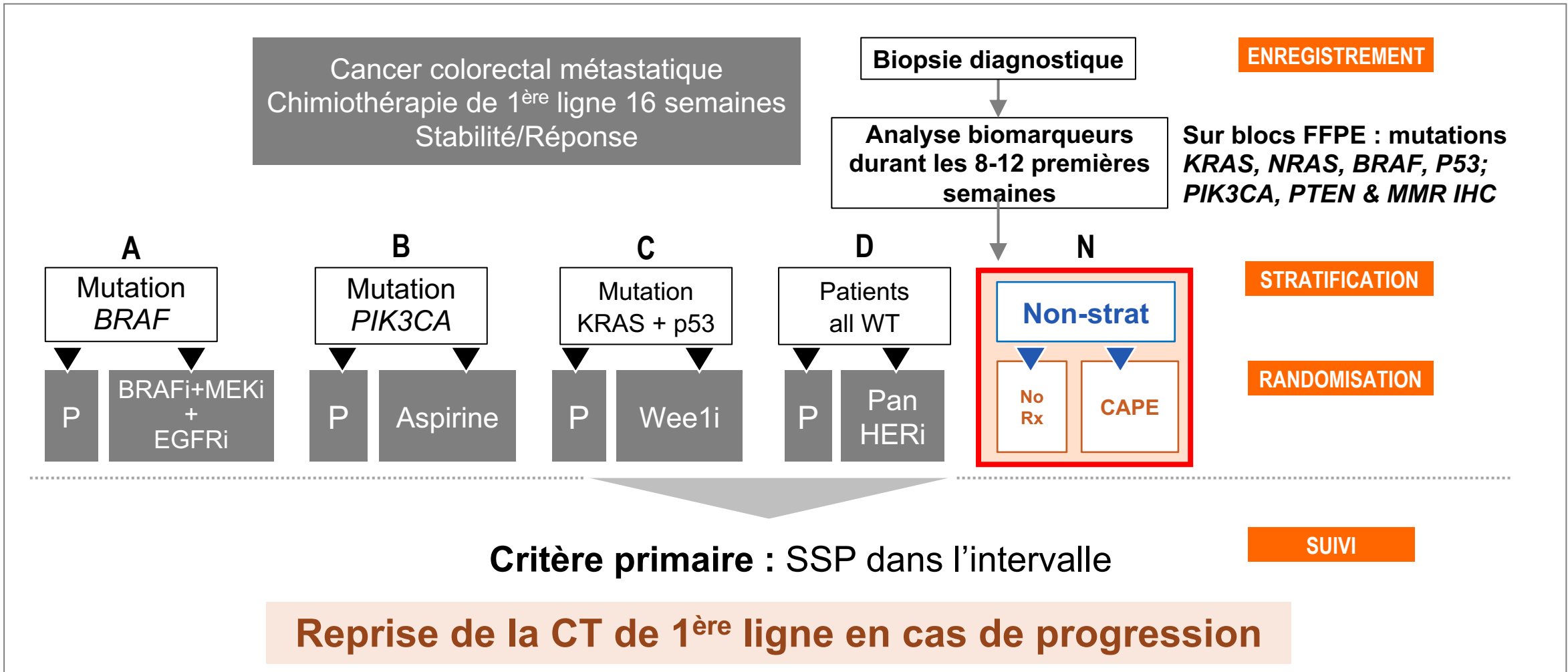
**Oral maintenance capecitabine versus active monitoring for patients with metastatic colorectal cancer who are stable or responding after 16 weeks of first-line treatment:
Results from the randomiSed FOCUS4-N trial**

R. Adams et al., ASCO2021, Abs #3504

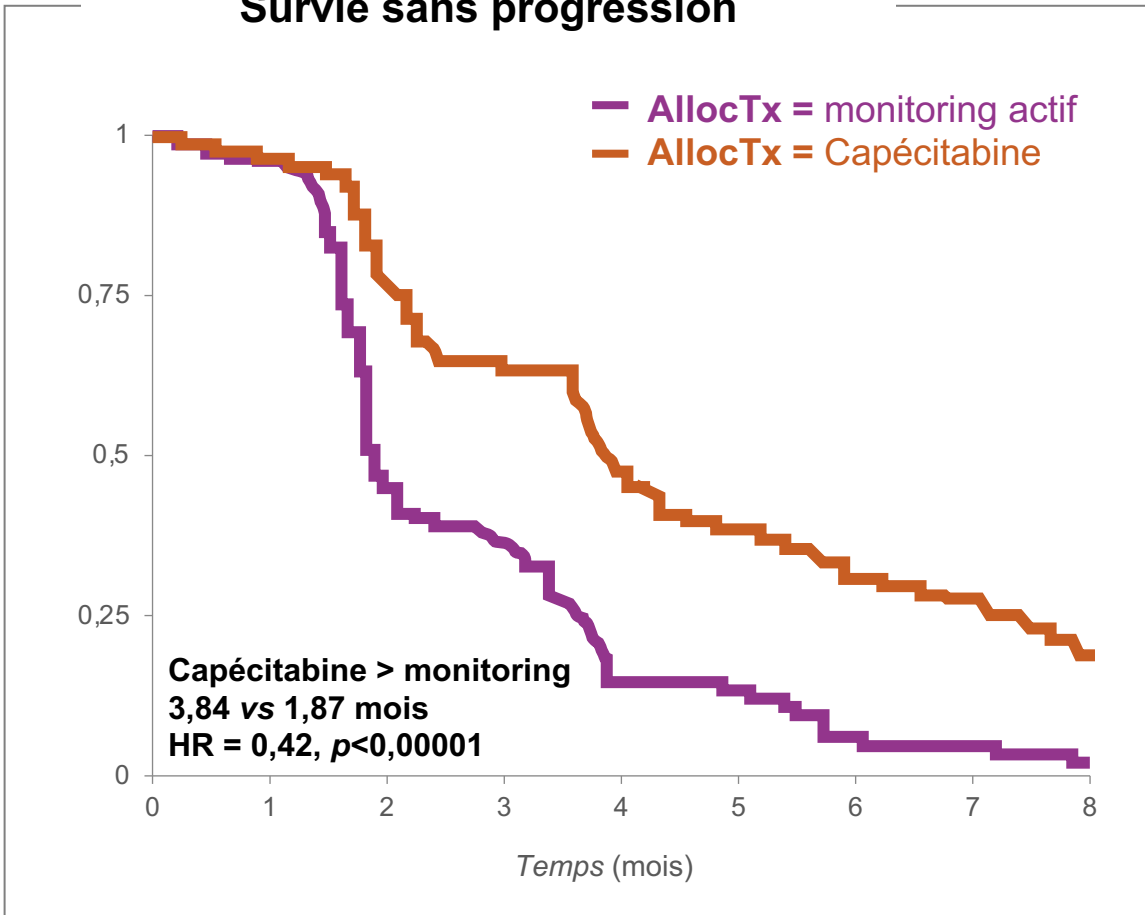
FOCUS4: un programme d'essai moléculaire stratifié dans le cancer colorectal métastatique



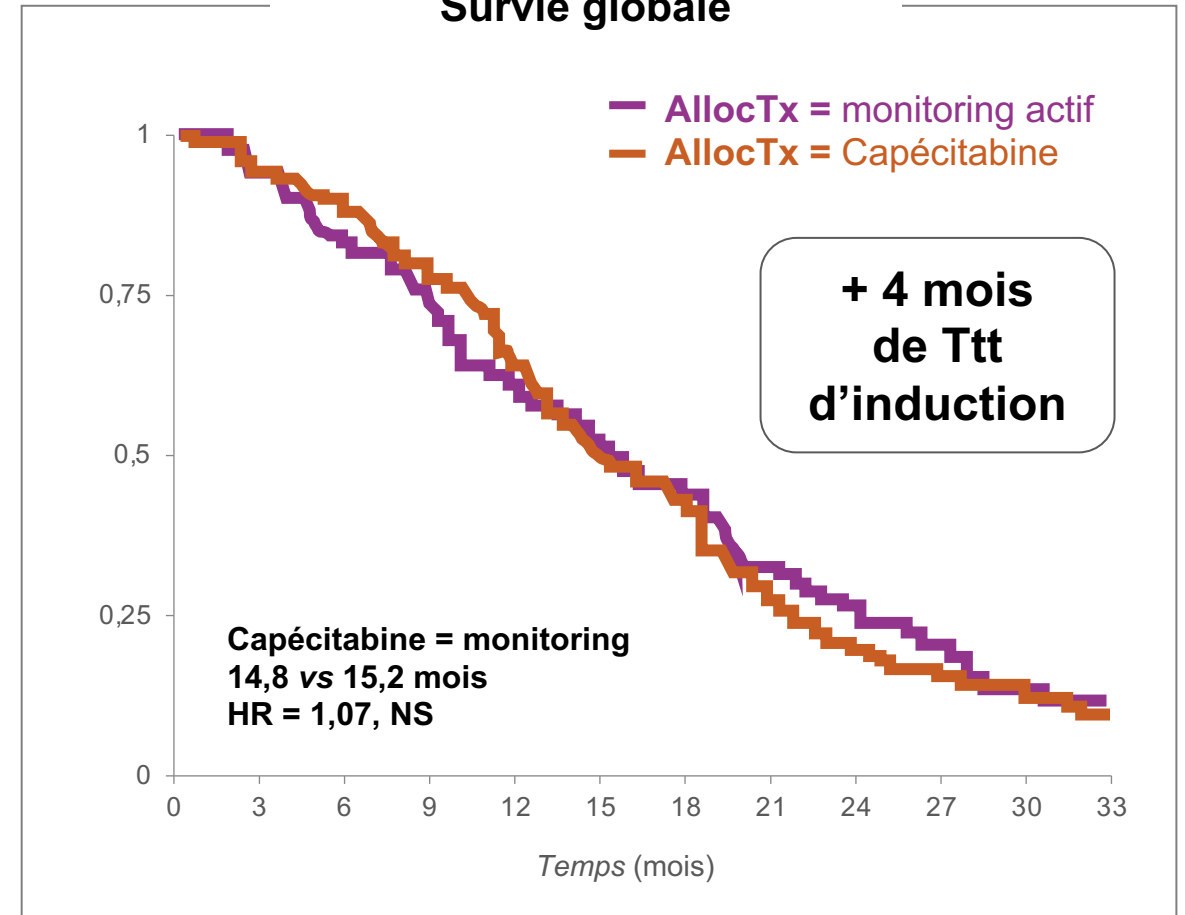
FOCUS4: un programme d'essai moléculaire stratifié dans le cancer colorectal métastatique



Survie sans progression



Survie globale





- **15 ans après OPTIMOX 2 :**

- On confirme que la pause complète est associée à une moins bonne SSP qu'avec un traitement par capécitabine.
- Mais contrairement à OPTIMOX 2 et CAIRO 3 sans impact sur la survie globale.

- **On notera :**

- Les SG limitées rapportées dans cette étude < 19 mois.
- Le fait qu'il s'agit d'une population sélectionnée (non randomisée dans les autres bras de l'étude FOCUS4).

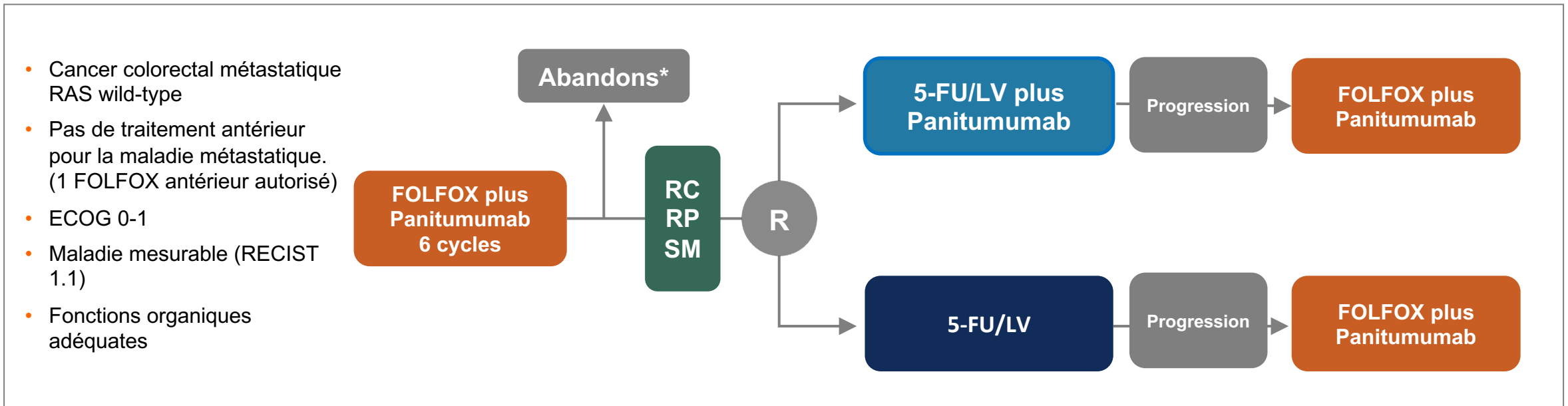
➤ **La maintenance avec au moins une fluoropyrimidine reste le standard**

**Maintenance therapy with 5-fluoruracil/
leucovorin (5FU/LV) plus panitumumab (pmab)
or 5FU/LV alone in RAS wild-type (WT)
metastatic colorectal cancer (mCRC):
the PANAMA trial (AIO KRK 0212)**

D. Modest et al., ASCO2021, Abs #3503

PANAMA- AIO KRK 0212

Design de l'étude



Critère primaire : SSP : HR : 0,75 (7,5 -10 mois depuis la randomisation)

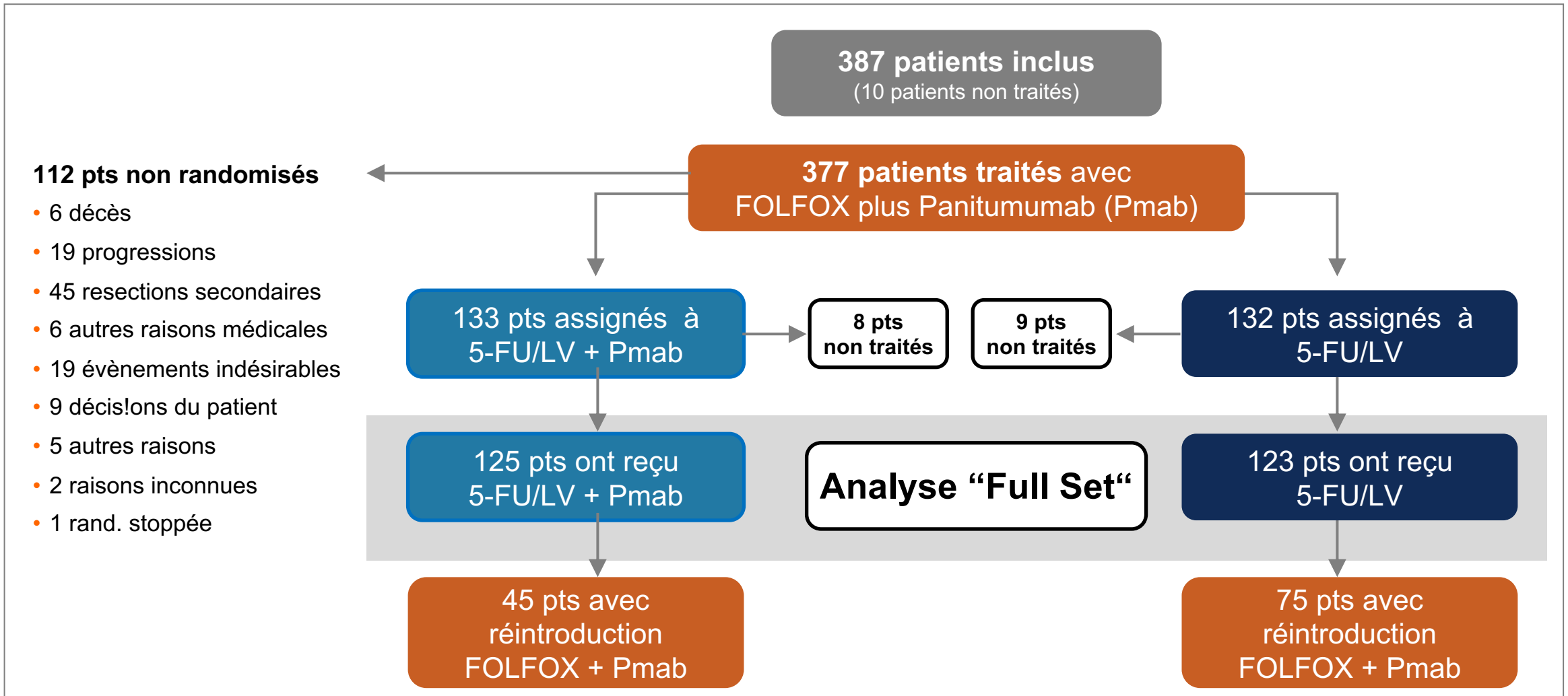
Régimes

- Tous les régimes sont administrés toutes les 2 semaines.
- mFOLFOX6: 85mg/m² oxaliplatine, 400mg/m² acide folinique, 2400mg 5-FU/46hrs, 6mg/kg panitumumab
- Maintenance : 400mg/m² acide folinique, 2400mg 5-FU/46hrs +- 6mg/kg panitumumab.

Abandons

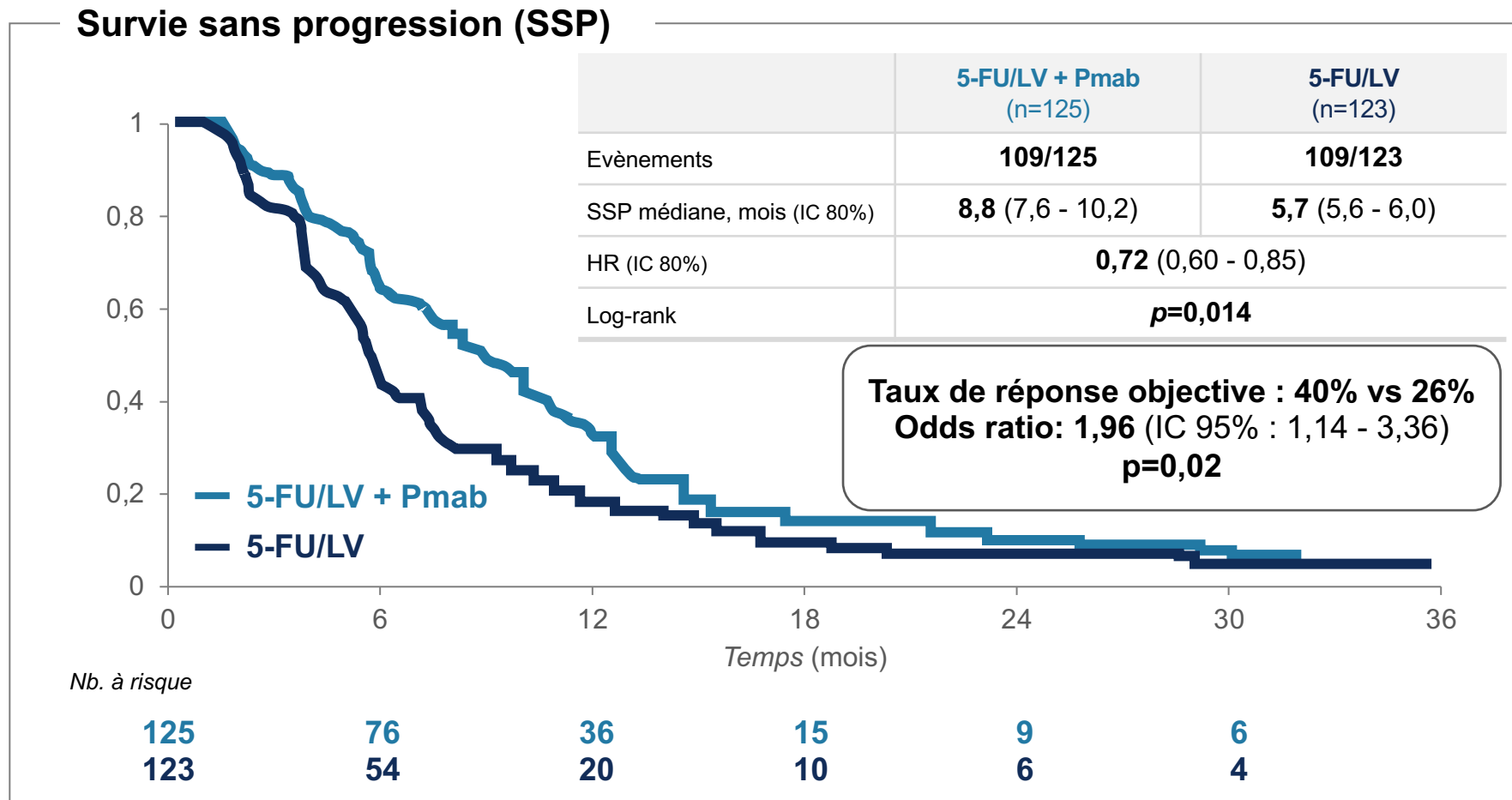
- Echec du traitement : progression de la maladie et/ou décès
- Effets indésirables
- Raisons médicales (incluant resections secondaires des métastases)

PANAMA – Population de l'étude

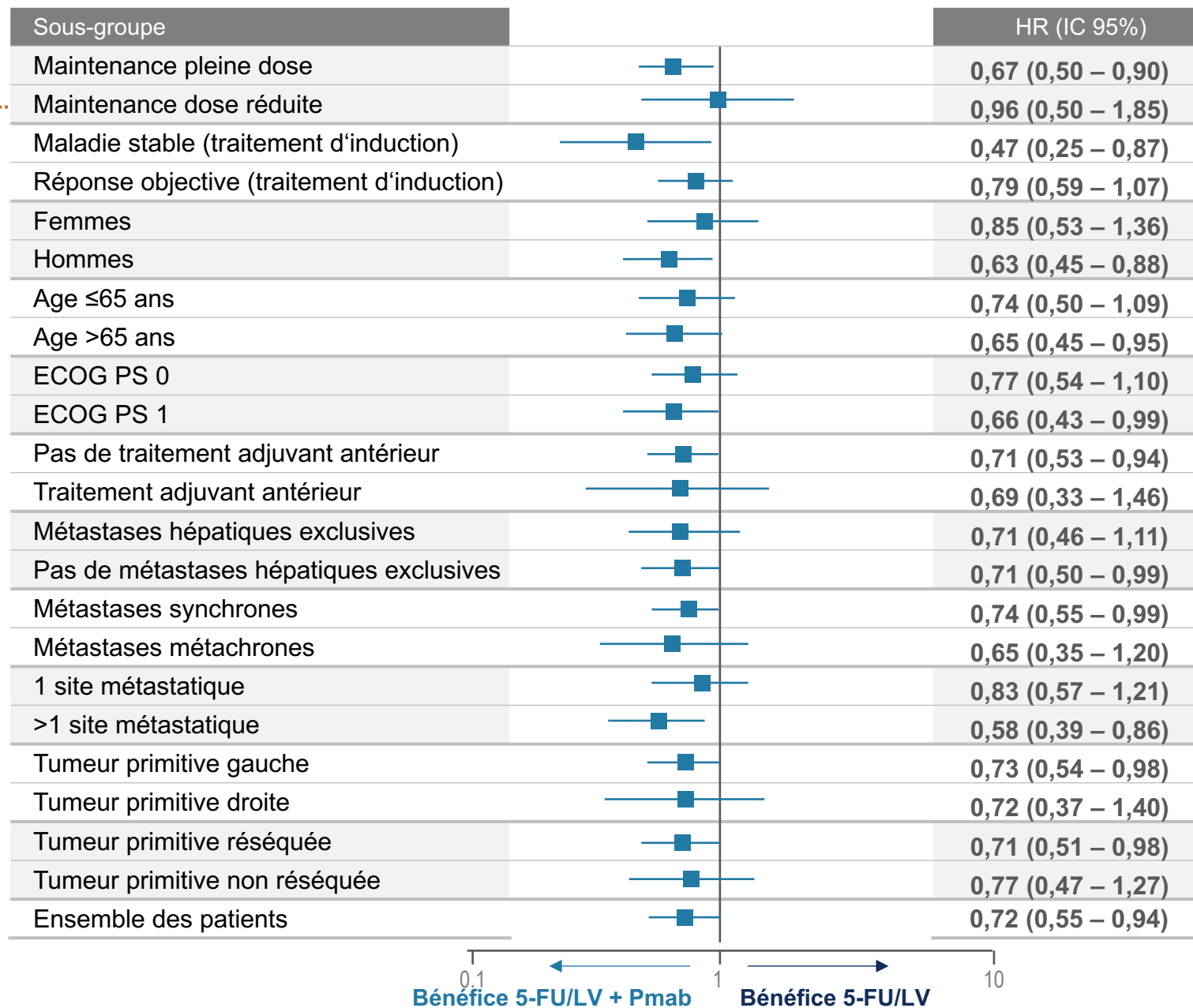


Inclusion des patients : du 5 mai 2014 au 1^{er} février 2021. Le recrutement de l'essai a été arrêté en février 2021, les événements nécessaires ont été rapportés en mars 2021.

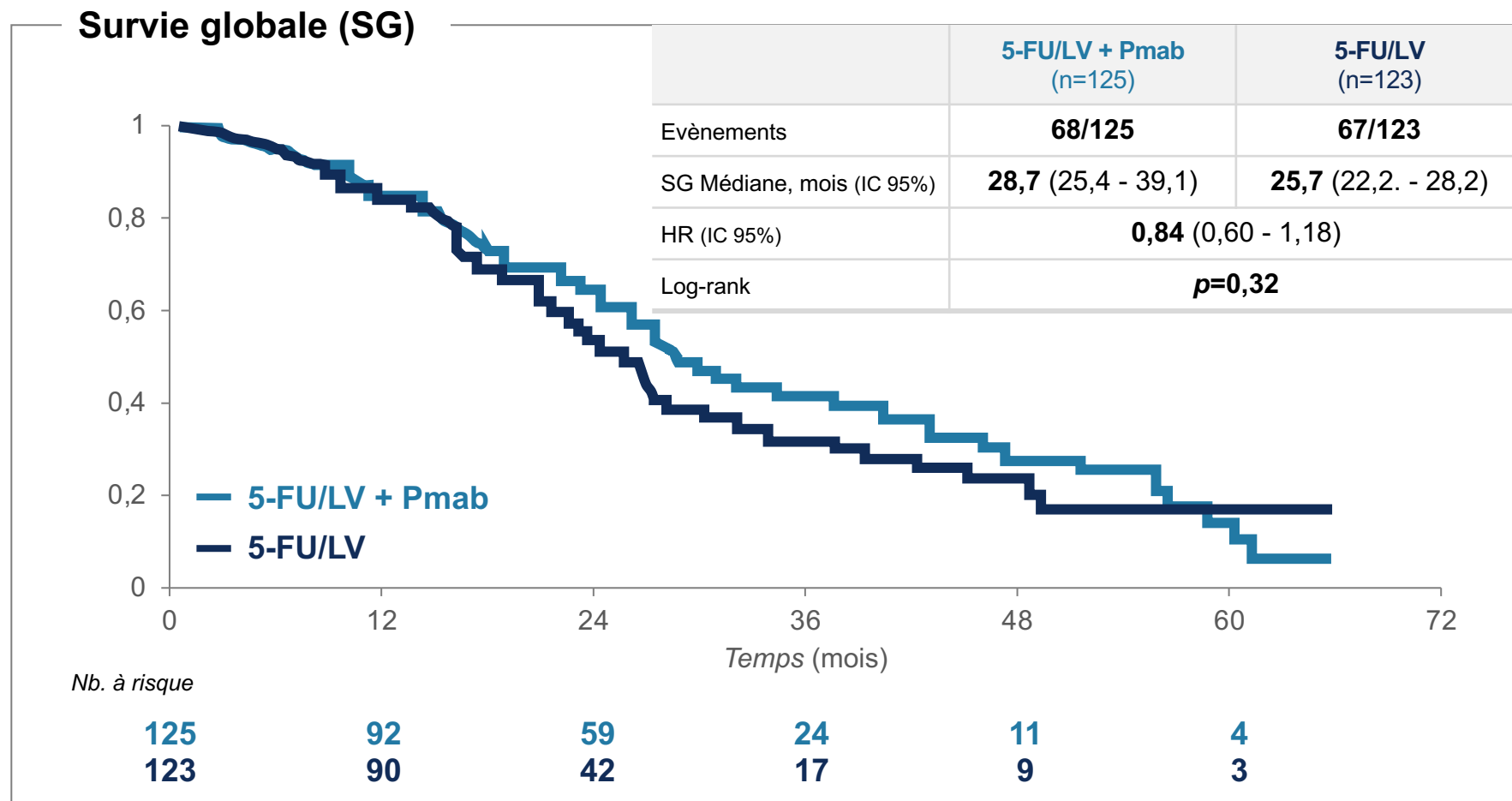
Survie sans progression (critère primaire)



Analyse en sous-groupe



Survie globale



- **SG définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause**

Évènements Indésirables (EIs) d'intérêt (traitement de maintenance)

Évènement (%)	5-FU/LV plus Panitumumab (N=125)		5-FU/LV (N=123)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Els généraux				
Fatigue	16,0	0,8	11,4	0,8
Douleur	20,8	3,2	22,8	4,9
Infections	16,8	4,0	8,1	0,8
Els cutanés				
Rash	26,4	7,2	6,5	0,0
Paronychie	18,4	4,8	4,9	0,0
Fissurations	14,4	2,4	3,3	0,0
Els électrolytiques				
Hypomagnésémie	16,8	6,4	0,8	0,0
Hypocalcémie	4,8	1,6	1,6	0,0
Els gastro-intestinaux				
Diarrhées	16,0	1,6	13,0	0,8
Nausées	12,8	0,8	9,8	1,6
Stomatite	21,6	1,6	10,6	0,8

Évènements indésirables liés ou non au traitement observés lors du traitement de maintenance.

Conclusions

- **Panitumumab** est efficace en traitement de maintenance en association **avec 5-FU/LV**.
- **L'association 5-FU/LV + Panitumumab doit être considérée comme l'option de choix en maintenance** après FOLFOX/Panitumumab chez les patients avec un CCRm RAS WT.
- Il est actuellement trop tôt pour déterminer l'efficacité de cette maintenance sur la SG dans PANAMA.
- **Le traitement de maintenance** par 5-FU/LV + Panitumumab est **bien toléré**.
- La **faible fréquence** et l'efficacité modeste de la réintroduction de l'association 5-FU/LV + Panitumumab après la maintenance suggèrent que l'utilisation d'une nouvelle ligne de traitement pourrait être une option préférable.

Sous groupes moléculaires

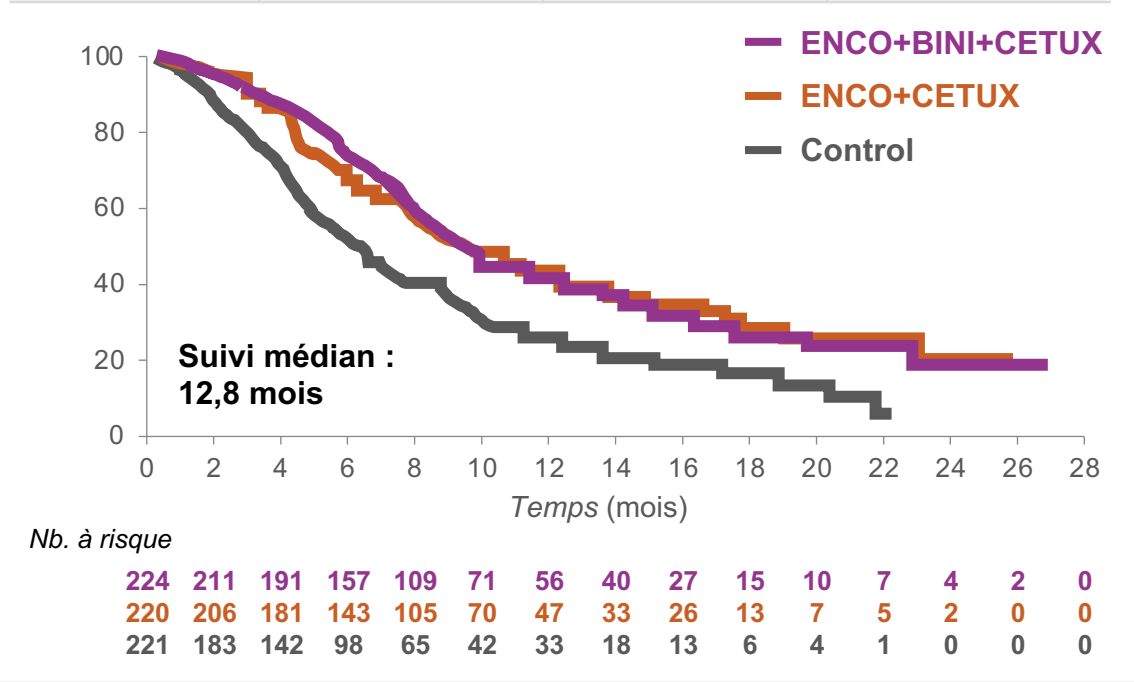
BEACON: encorafénib ± binimétinib en association au cétuximab chez les patients avec un CCRm *BRAF* muté en L2 ou L3



Survie globale (SG)

	ENCO+BINI+CETUX (n=224)	ENCO+CETUX (n=220)	Contrôle (n=221)
Nombre d'évènements (%)	137 (61,2)	128 (58,2)	157 (71,0)
SG médiane, mois	9,3	9,3	5,9

HR (IC 95%)
Triplet vs contrôle : 0,60 (0,47 - 0,75)
Doublet vs contrôle : 0,61 (0,48 - 0,77)



SSP	Triplet (n=224)	Doublet (n=220)	Contrôle (n=221)
SSP médiane, mois (IC 95%)	4,5 (4,2 - 5,5)	4,3 (4,1 - 5,5)	1,5 (1,5 - 1,9)
HR vs contrôle (IC 95%)	0,42 (0,33 - 0,53)	0,44 (0,35 - 0,55)	-
Taux de réponse objective	Triplet (n=224)	Doublet (n=220)	Contrôle (n=221)
% (IC 95%)	27 (21 - 33)	20 (15 - 25)	2 (<1 - 5)

Figure adaptée de S. Kopetz, et al., ASCO 2020 (Abstract No.4001).

Molecular Correlates of Clinical Benefit in Previously Treated Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer From the BEACON Study

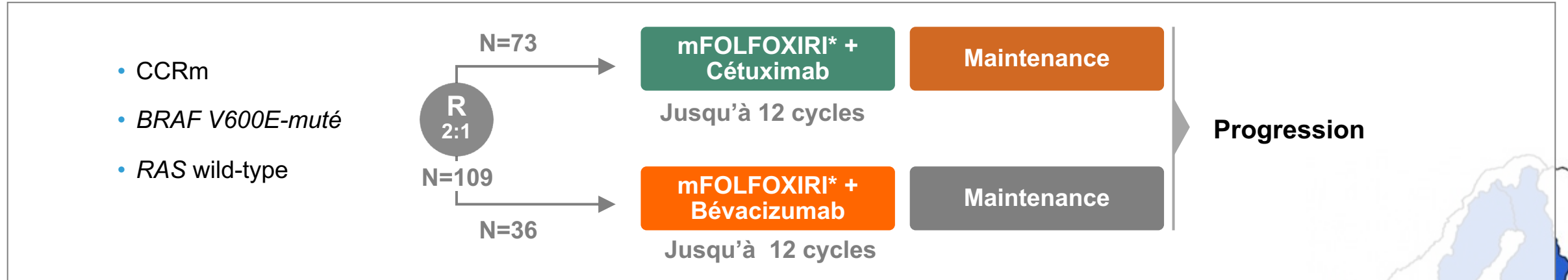
OS with encorafebib plus cetuximab in BEACON CRC: effect of prior therapy for BRAFmut mCRC

S. Kopetz, et al., ASCO2021, Abs #3513 & #3583

Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC the phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116)

S. Stintzing et al., ASCO2021, Abs #3502

AIO KRK-0116



- Critère primaire :
→ Taux de réponse objective selon les critères RECIST 1.1
- Critères secondaires :
→ Survie sans progression, survie globale, tolérance

*mFOLFOXIRI: irinotécan 150 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m², acide folinique 400 mg/m²
5-FU 3,000 mg/m² sur 48h

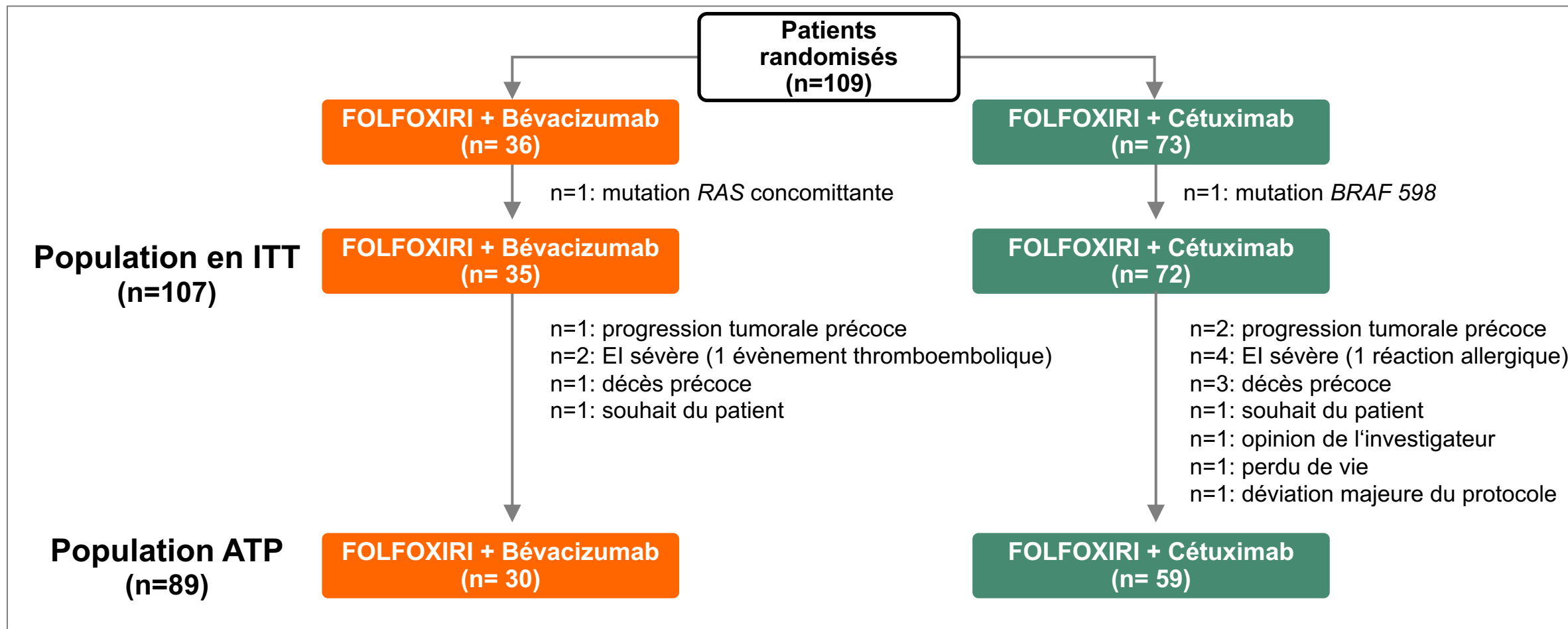
Cétuximab: dose de charge : 400mg/m² puis 250mg/m² /sem

Bevacizumab: 7,5mg/kg/m² toutes les 2 sem

Facteurs de stratification :

- ECOG PS: 0 vs. 1
- localisation de la tumeur primitive : droite vs. gauche



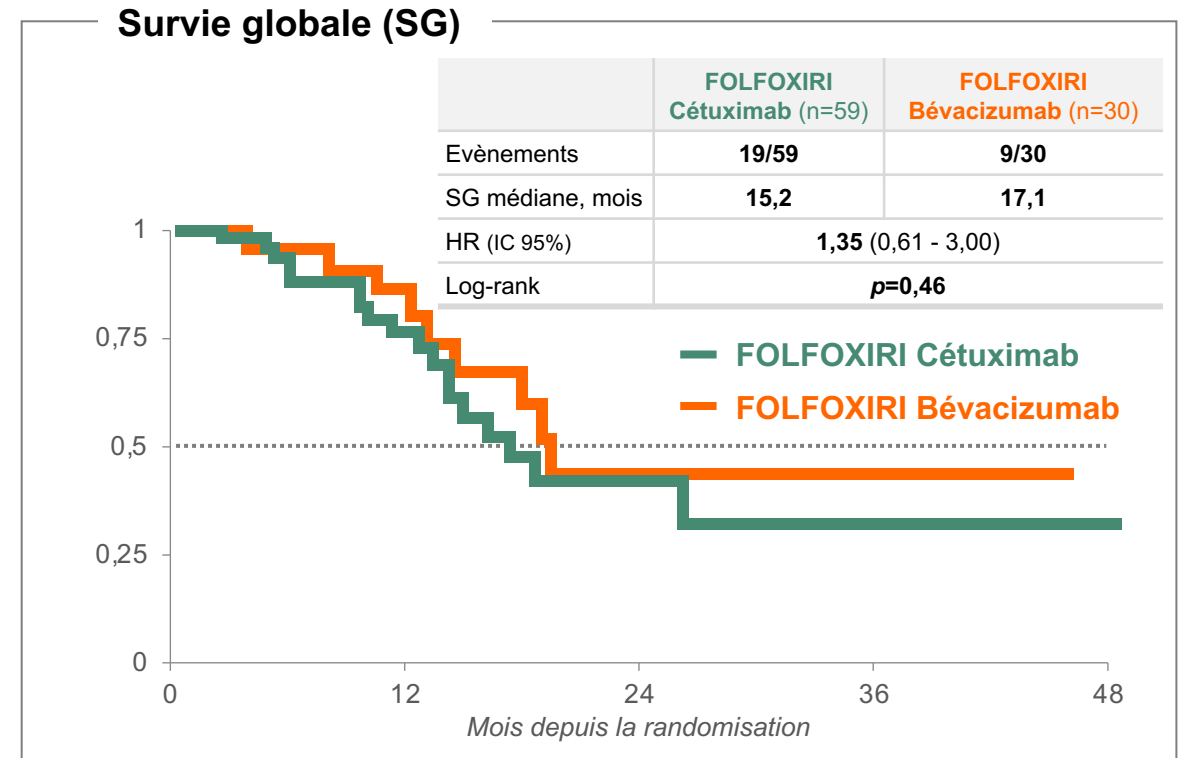
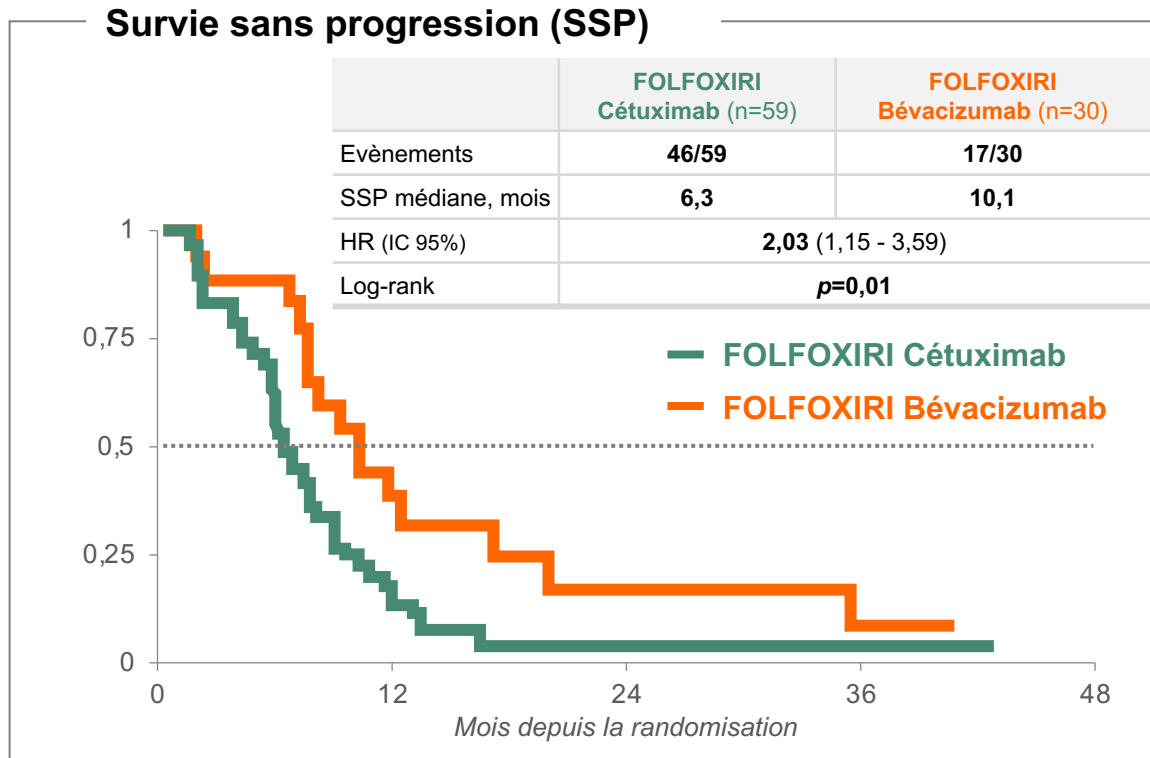


ITT: (intent-to-treat population): au moins 1 cycle de traitement de l'étude FIRE-4.5

ATP: (according to protocol population): au moins 3 cycles de traitement et au moins 1 scanner de suivi, évaluable pour la réponse

FIRE-4.5: pas de différence significative du taux de réponse objective entre Cétuximab + FOLFOXIRI vs Bévacizumab + FOLFOXIRI en L1

RECIST, % (n)	FOLFOXIRI Cétuximab (n=59)	FOLFOXIRI Bévacizumab (n=30)
Taux de réponse objective#	49,2% (29)	60,0% (18)
	$p=0,33$ OR = 1,55 (IC 80% : 0.87-2.78)	
Taux de contrôle de la maladie	81,4% (48)	90,0% (27)
	$p=0,29$ OR = 2,06 (IC 95% : 0,53 – 8,04)	



Conclusions

- Première étude randomisée en 1^{ère} ligne chez les patients *BRAF* mutés.
- FOLFOXIRI plus cétuximab n'améliore pas le taux de réponse.
- FOLFOXIRI plus bévacizumab est associé à une meilleure SSP sans retentissement sur la SG.
- FOLFOXIRI plus bévacizumab ou doublet + bévacizumab restent les standards de 1^{ère} ligne de traitement pour les patients CCRm *BRAF V600E* mutés.
- Le cétuximab est l'anti-EGFR de référence pour le traitement de 2^{ème} ligne pour ces patients en association avec l'encorafénib.
- La combinaison **FOLFIRI/FOLFOX + encorafénib et cétuximab** est actuellement en cours d'évaluation en première ligne.
- Le "continuum of care" optimal reste encore à définir pour les patients CCRm *BRAF V600E* mutés.
- Cependant ne pas exclure les patients pré-traités par anti-EGFR d'une 2^{ème} ligne par encorafénib + cétuximab+++.

Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in Patients With HER2-expressing Metastatic Colorectal Cancer: Final Results From a Phase 2, Multicenter, Open-label Study (DESTINY-CRC01)

T. Yoshino et al., ASCO2021, Abs #3505

Résultats finaux de Keynote 177: Pembrolizumab Versus Chimiothérapie chez les patients MSI en L1 dans le CCRM

T. André et al., ASCO2021, Abs #3500

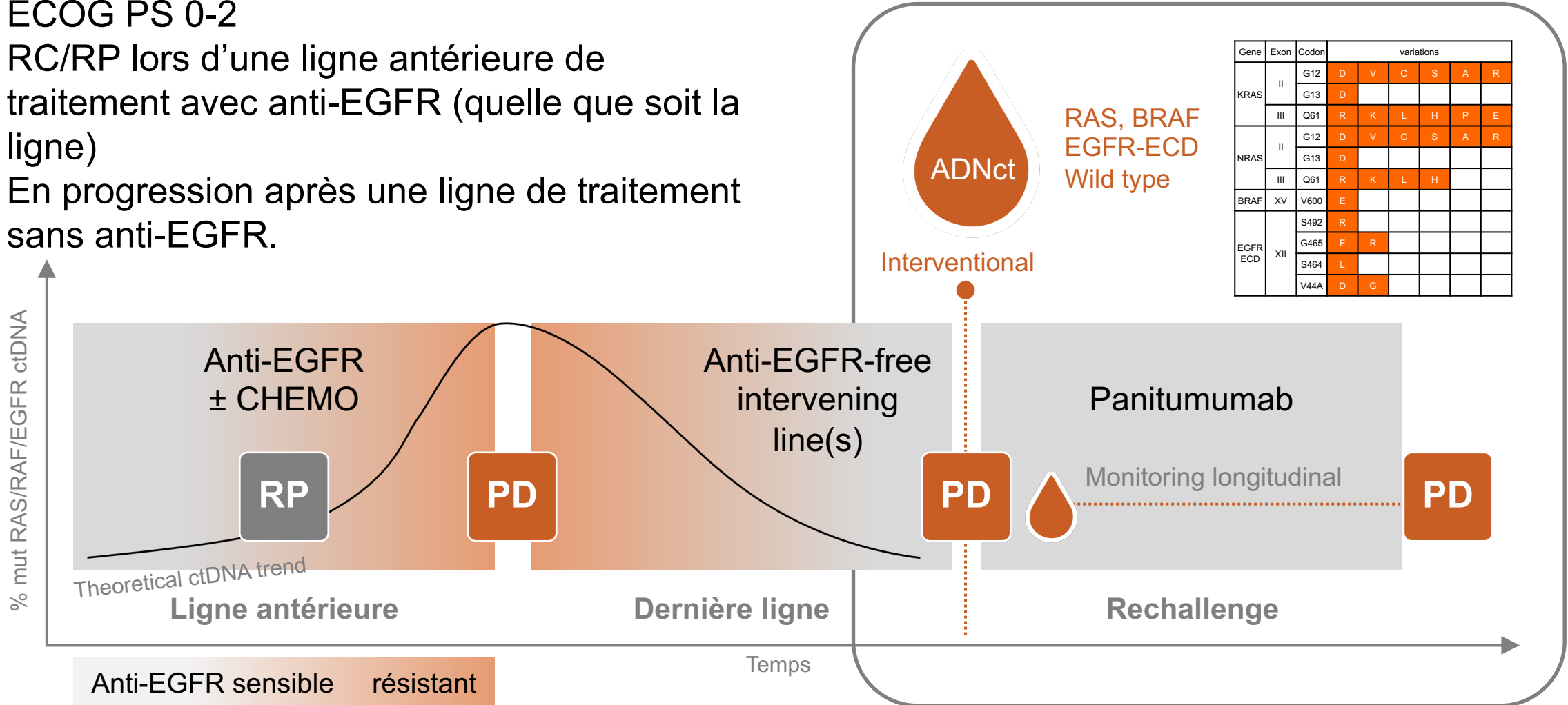
Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor dna molecular selection in metastatic colorectal cancer: the CHRONOS trial

A. Sartore Bianchi et al., ASCO2021, Abs #3506

Critères d'éligibilité et design de l'étude

- CCRm *RAS/BRAF* WT sur analyse tissulaire
- ECOG PS 0-2
- RC/RP lors d'une ligne antérieure de traitement avec anti-EGFR (quelle que soit la ligne)
- En progression après une ligne de traitement sans anti-EGFR.

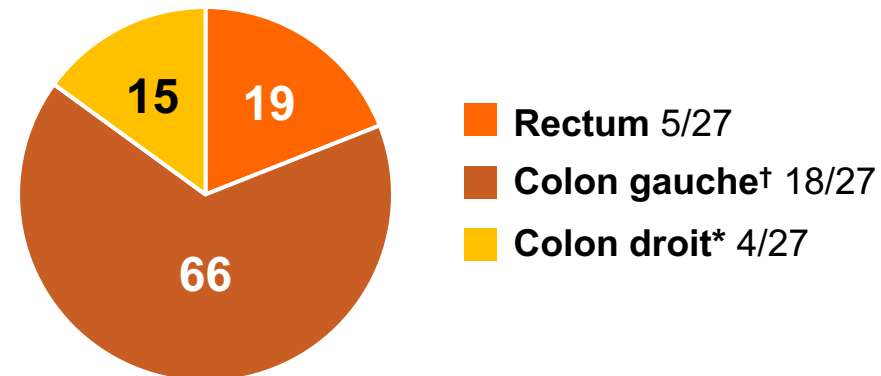
Essai de phase 2 à 1 étape



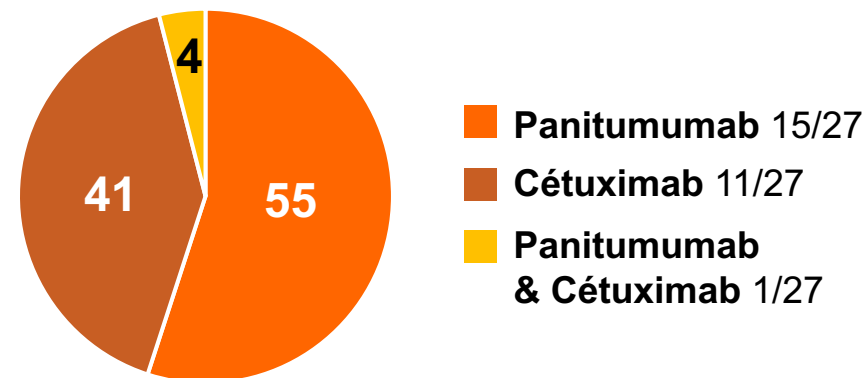
Caractéristiques à la baseline

Caractéristiques	Population de l'étude (n=27)
Age médian, années (extrêmes)	64 (42 - 80)
Sexe, n (%)	
Hommes	16 (59)
Femmes	11 (41)
Statut ECOG, n (%)	
0-1	26 (96)
2	1 (4)
Stade au diagnostic initial, n (%)	
Stade I-III	12 (44)
Stade IV	15 (56)
Statut MSI/MSS, n (%)	
MSI	0 (0)
MSS	26 (96)
Non connu	1 (4)
Nombre médian de lignes antérieures de traitement (intervalle)	3 (2 - 6)
Traitement à base d'oxaliplatine, n (%)	27 (100)
Traitement à base d'irinotécan, n (%)	25 (93)
Anti-VEGF, n (%)	16 (59)
Traitement antérieur par anti-EGFR	
En association à la chimiothérapie, n (%)	27 (100)
Anti-EGFR en monothérapie, n (%)	0 (0)

Localisation de la tumeur primitive (%)



Ac anti-EGFR antérieur (%)



* Located in caecum, ascending colon, liver flexure, and transverse colon.

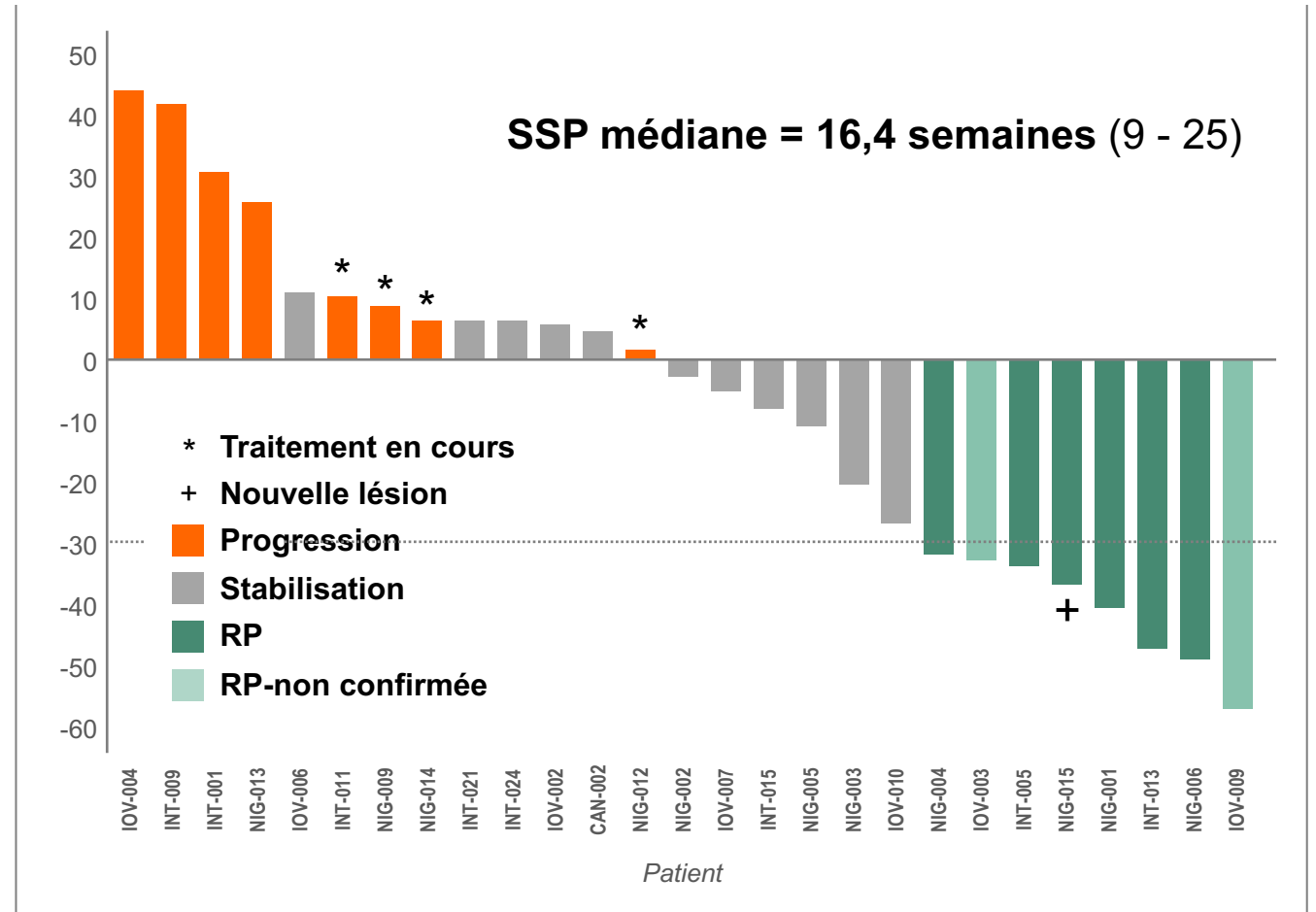
† Located in splenic flexure, descending colon, and sigmoid colon.

Taux de réponse objective

Meilleure réponse RECIST 1.1 par revue centralisée	n	%
Réponse (RP + RC)	8	30
Réponse Partielle	8*	30
Stabilité de la maladie ≥ 4 mois	9	33
Stabilité de la maladie < 4 mois	2	7
Contrôle de la maladie (RP + stabilisation ≥ 4 mois)	17	63
Progression	8	30
TOTAL	27	100

* 2 RP étaient non confirmées

Variation maximale de la taille des lésions cibles par rapport à la baseline (%)



Conclusions

- CHRONOS est la 1^{ère} étude de biopsie liquide interventionnelle pour guider le traitement anti-EGFR dans le CCRm.
- Une réponse de 30 % est obtenue après rechallenge par panitumumab basé sur l'ADNtc, l'étude est donc positive sur son critère primaire.
- Le rechallenge basé par l'ADNtc présente **3 avantages par rapport à un rechallenge basé sur la clinique :**
 - Il sélectionne les patients en fonction du statut moléculaire réel de la tumeur, indépendamment des intervalles de temps, des traitements antérieurs;
 - **Il évite un traitement potentiellement inutile chez environ 30 % des patients éligibles à un rechallenge sur la clinique mais porteurs de mutations de résistance.**
 - Il améliore le taux de réponse objective.
- Le taux de réponse objective est comparable favorablement aux standards > 2L, ce qui fait du rechallenge dirigé par l'ADNtc une option thérapeutique valide permettant une réduction tumorale même chez des patients lourdement pré-traités.

➤ **Le génotypage de l'ADN tumoral circulant pour orienter le traitement peut être intégré efficacement dans la gestion des CCR avancés.**

En attente des résultats des études Françaises RASINTRO et OPTIPRIME...