

Actualités en cancérologie digestive

Dr REBISCHUNG Christine

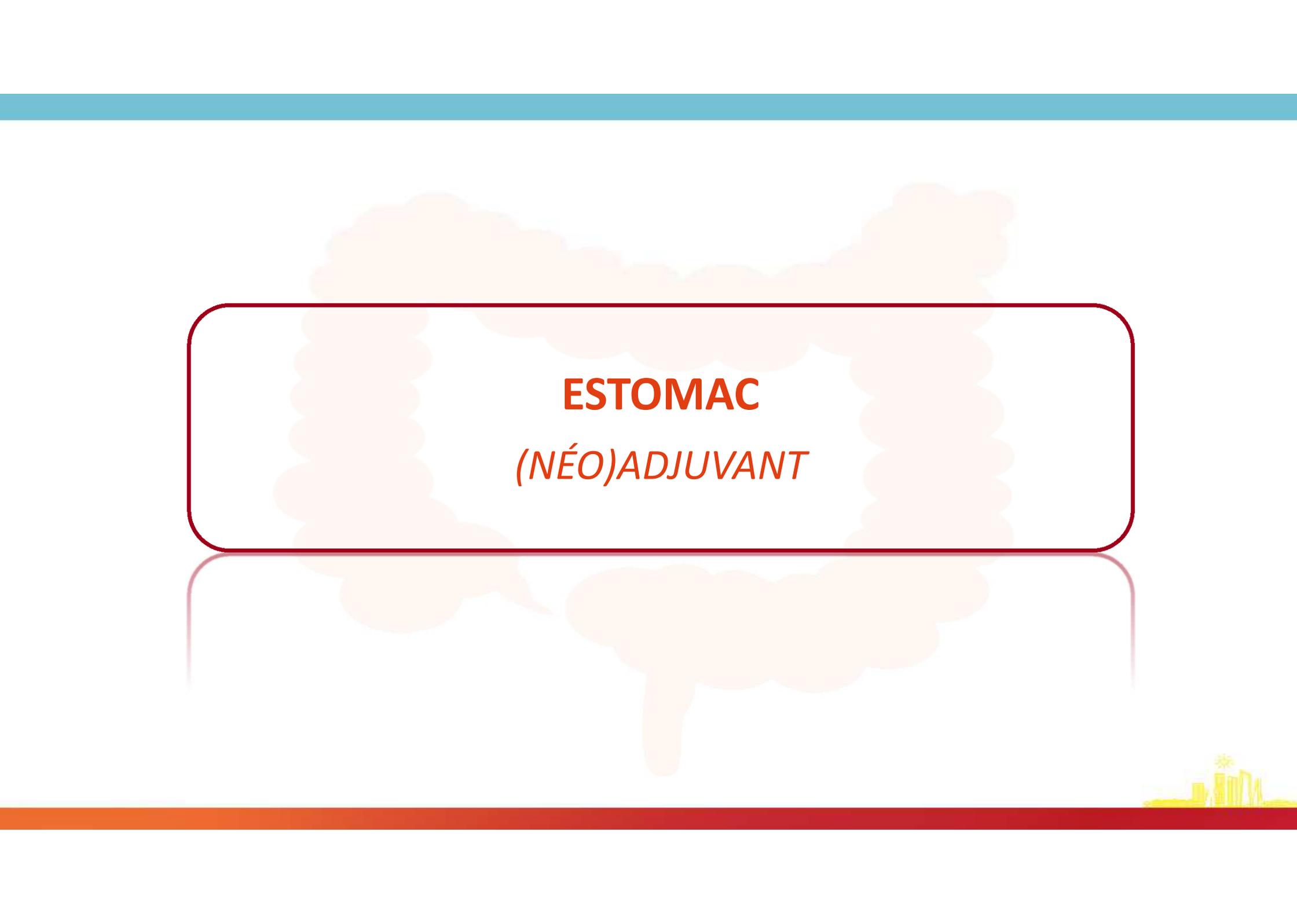
PLAN

- Cancer de l'estomac et du cardia opérables: FLOT péri opératoire
- Cancer du colon opéré: chimiothérapie adjuvante par XELOX 3 mois
- Carcinose d'origine colo rectale: place de la CHIP
- Cancer du pancréas opéré: FOLFIRINOX adjuvant

Définitions

- Survie globale: généralement calculée à partir de l'entrée du patient dans l'étude (ou à partir de la randomisation) jusqu'au décès (pour n'importe quelle raison).
- La médiane de survie: moment à partir duquel 50% des patients sont encore en vie peut être indiquée ou encore la proportion des patients encore en vie à un instant T (par ex. après 3 mois, 12 mois, 5 ans, etc.)
- La survie sans récurrence: définit généralement le laps de temps qui sépare le début d'un essai clinique et, soit le début de la progression de la maladie (évolution de la pathologie).

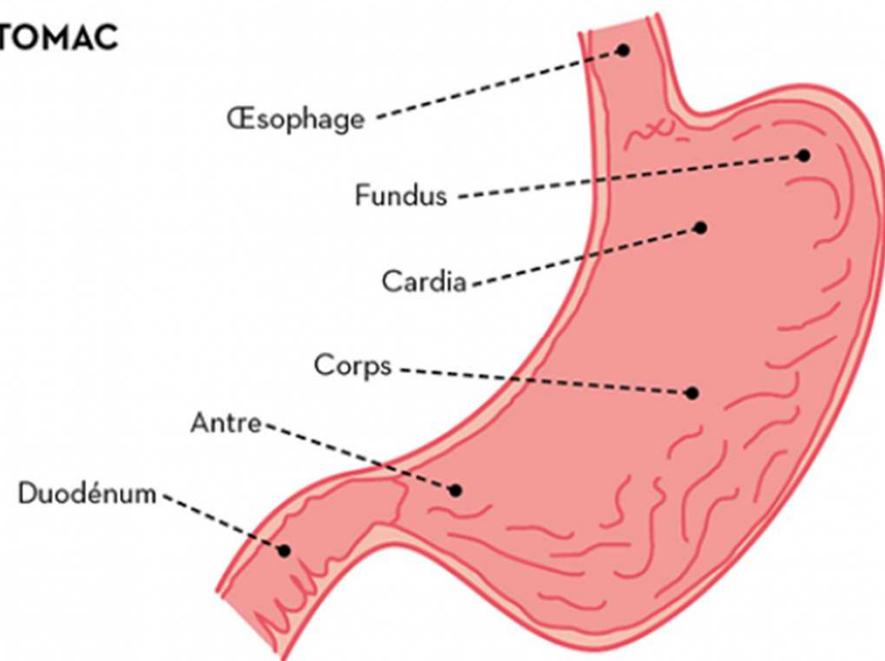




ESTOMAC
(NÉO)ADJUVANT



ESTOMAC

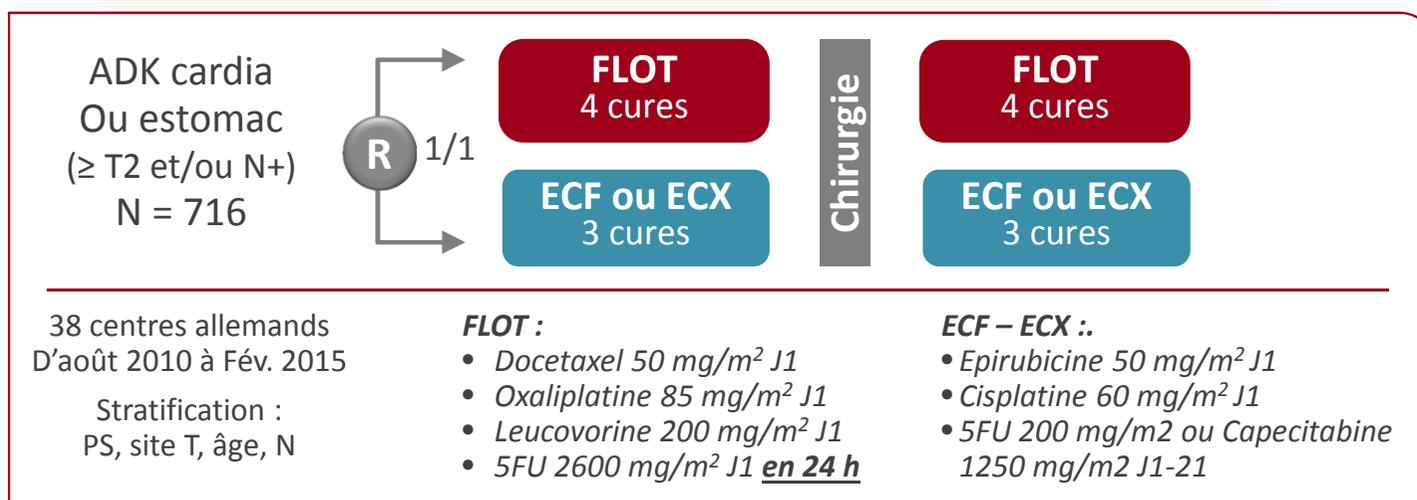


Traitement de référence

- Pour toute tumeur invasive estomac ou cardia > UT1, chimiothérapie péri opératoire
 - Etudes: Cunningham (2006), Ychou (2011)
-
- **Chimiotherapie périopératoire par ECF ou ECX ou LV5FU2 CDDP**
 - **Etude rétrospective de l'AGEO : remplacement du 5FU-cisplatine par le FOLFOX est une alternative (Mary 2016)**
 - **Avec la chimiothérapie péri opératoire: survie sans maladie et survie globale allongées
Le bénéfice s'applique à toutes les tranches d'âge et d'état général, aux 2 sexes, et à toutes les localisations.**



FLOT4-AIO (phase III) : Chimiothérapie péri opératoire

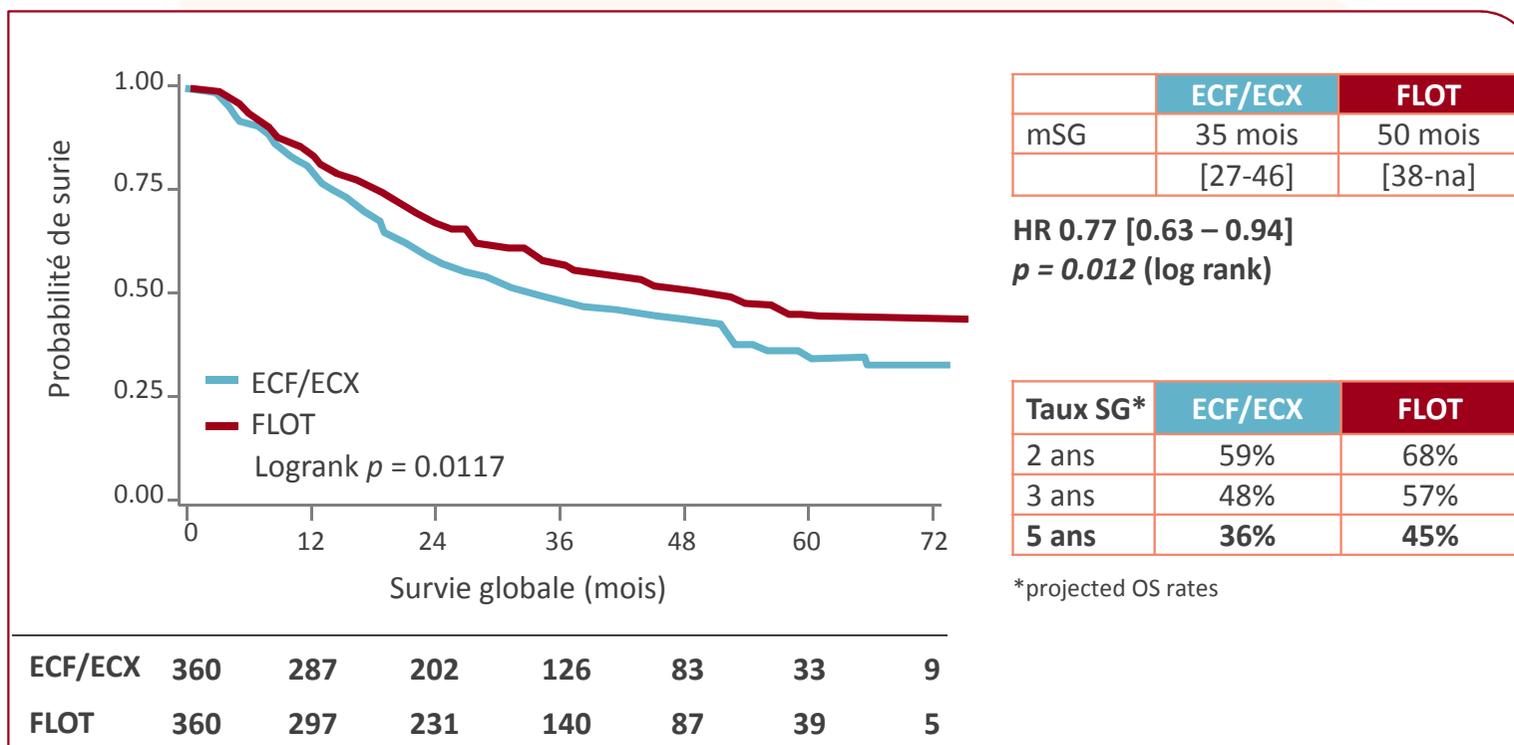


- **Objectif** : Survie globale

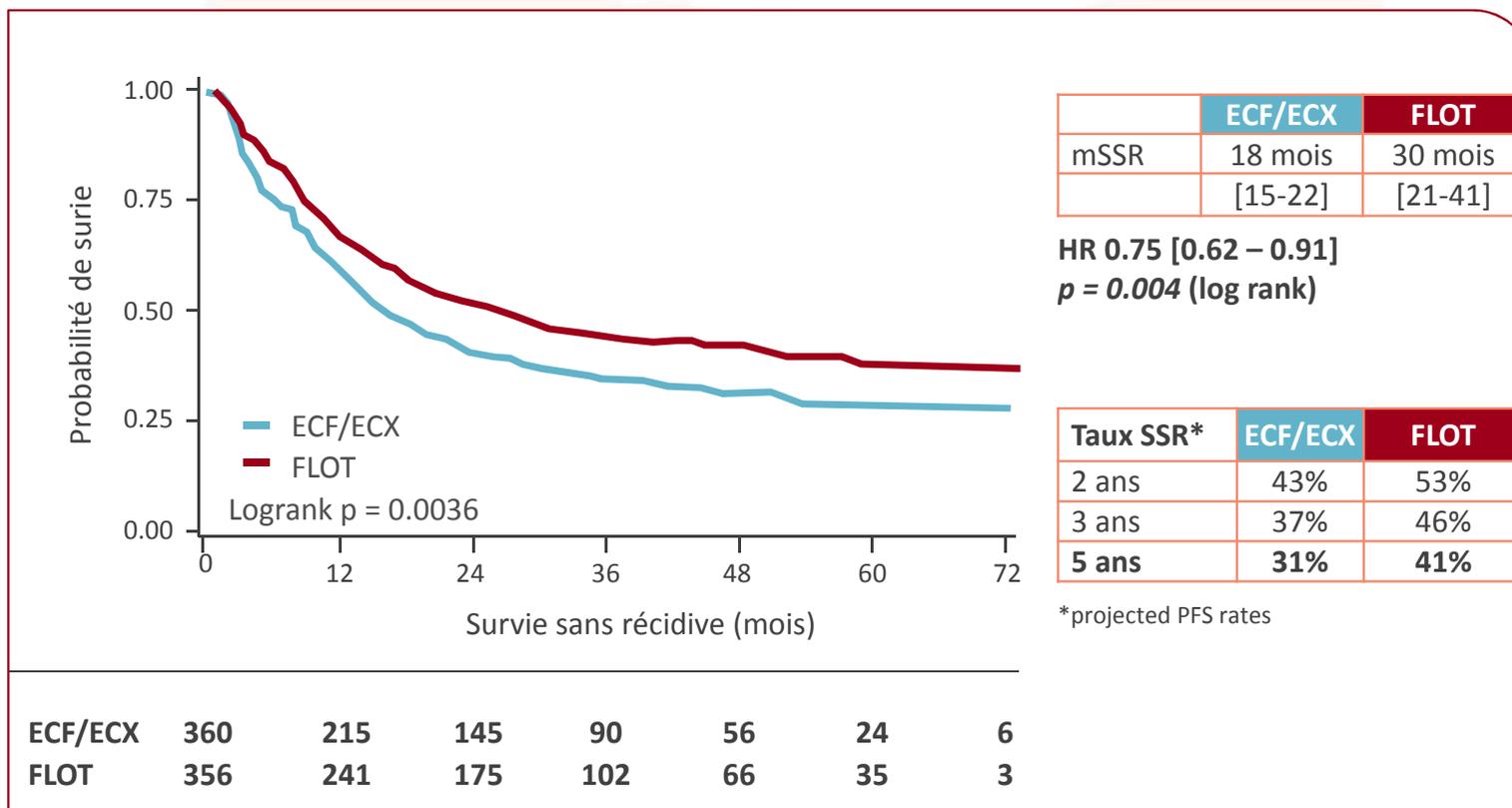


FLOT4-AIO (phase III) : **Survie Globale** (obj. Principal)

- **Suivi médian : 43 mois**



FLOT4-AIO (phase III) : Survie sans Récidive

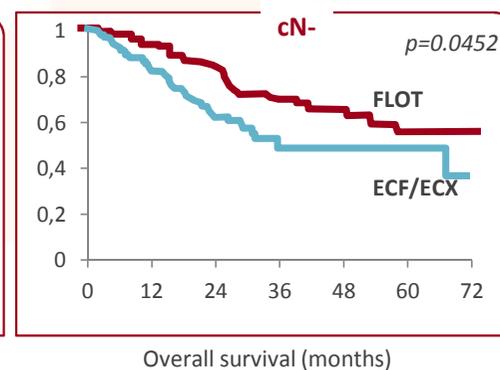
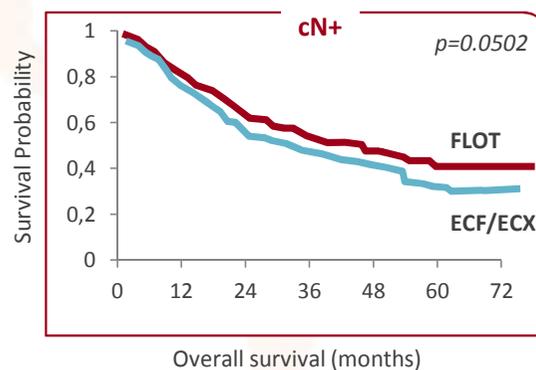
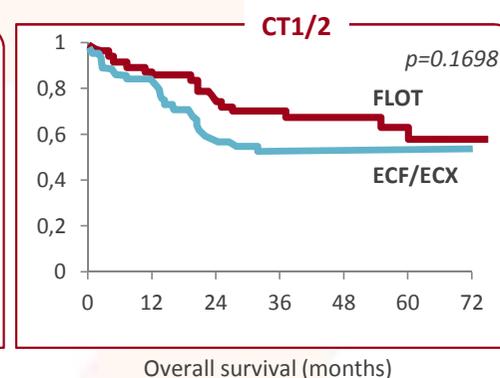
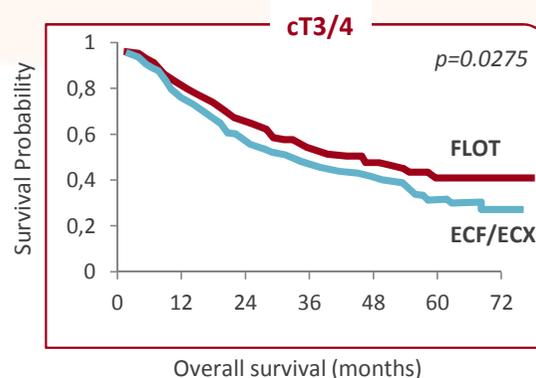


FLOT4-AIO (phase III) : données complémentaires Analyse pronostique

Analyse des sous-groupes :

- Sujets âgés (> 70 ans),
- ADCl,
- Siewert 1
- Stades T1-2,
- Stades N0.

**Bénéfice du FLOT
dans tous ces
sous-groupes**



FLOT4-AIO (phase 3) : Conclusion

- **Facteurs associés à une meilleure survie :**
 - Ttt par FLOT (vs ECF/ECX),
 - primitif gastrique (vs cardial),
 - statut N0 (vs N+),
 - stades T1-2 (vs T3-4),
 - grade histo G1-2 (vs G3-4)
 - absence de cellules indépendantes (vs ADCl).

**FLOT en péri-opératoire (4 cures pré et 4 cures post-op.)
des adénocarcinomes gastriques et du cardia :
nouveau standard dans tous les sous-groupes**



**IDEA : CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE DU CANCER DU
COLON STADE III
3 MOIS *VERSUS* 6 MOIS**

Grothey A- LBA21.



Rappel

- Classification TNM cancer colo rectal

TNM Classification (American Joint Commission on Cancer)			Dukes' Classification	
Stages	T	N	M	Stages
Stage 0	Tis	N0	M0	
Stage I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
Stage II	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B2
Stage III	T1, T2	N1 or N2	M0	C1
	T3, T4	N1 or N2	M0	C2
Stage IV	Any T	Any N	M1	D

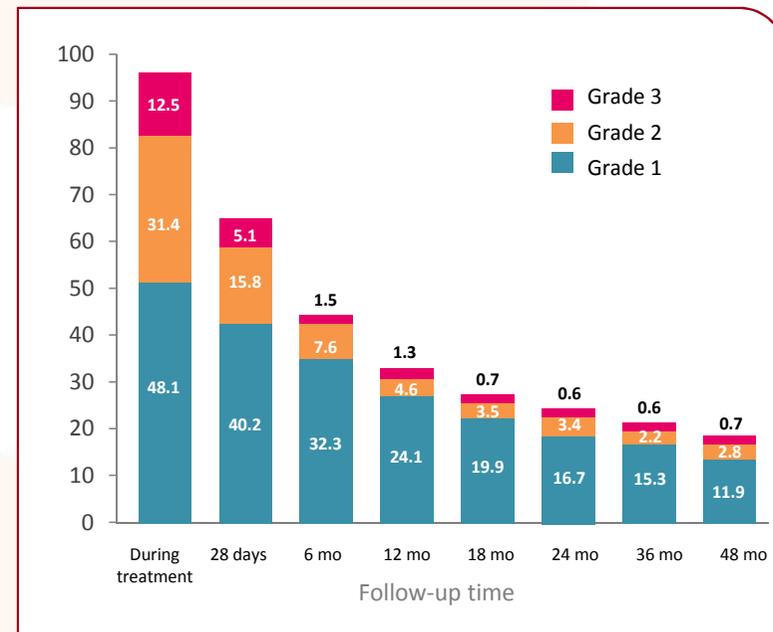
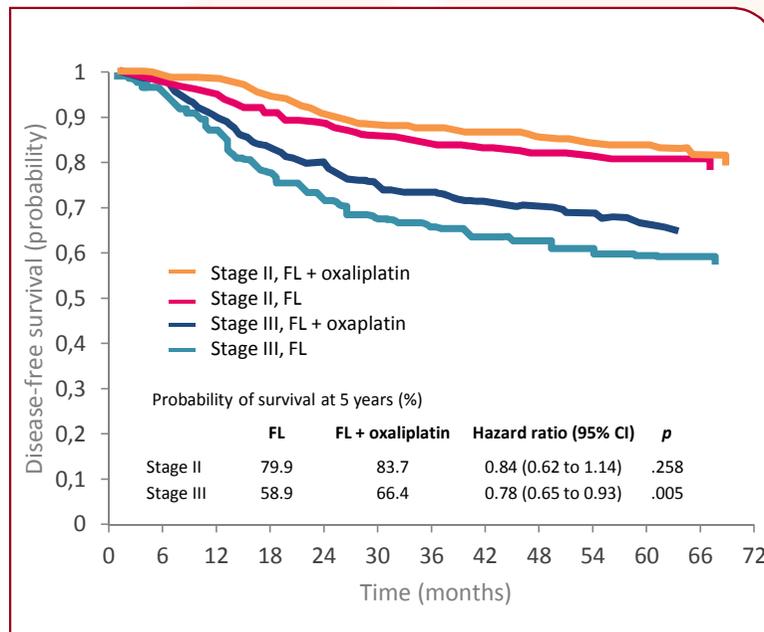
- Chimiothérapie adjuvante par Folfox = référence pour stades III (étude MOSAIC)
- **FOLFOX 4** = oxaliplatine (Eloxatine[®]) + LV5FU2. Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).
- **XELOX** = oxaliplatine (Eloxatine[®]) + capécitabine. Oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % puis capécitabine (Xéloda[®]) 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.



Etude IDEA « Monde » : Le contexte

- FOLFOX 6 mois et CC stade III : le standard en adjuvant depuis 2004

MOSAIC André T. *et al.* *NEJM* 2004



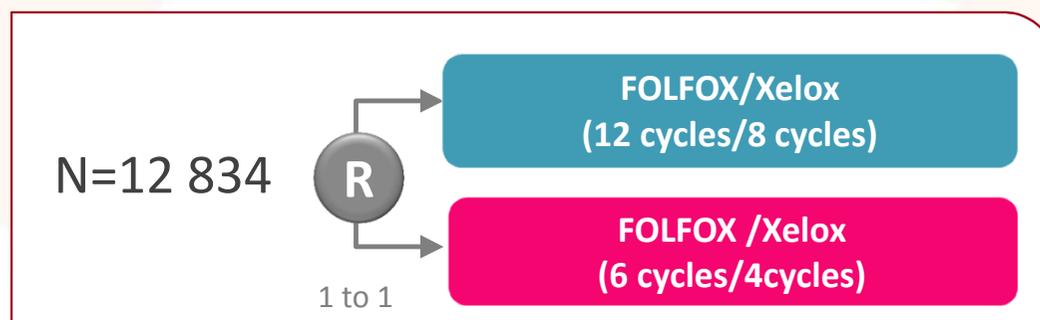
→ **Survie sans récidence à 5 ans et taux de neuropathie résiduelle**

J Clin Oncol 2009;27:3109-3116

Grothey A. *et al.* - *ESMO*® 2017 – LBA21.

Etude IDEA « Monde » : Le design

- **Hypothèse** : la diminution de la durée de traitement adjuvant dans le CCR pourrait ne pas être délétère et réduire le risque de toxicité (neurologique en particulier)
 - **IDEA : Etude de non-infériorité 3 mois vs 6 mois**
- **Analyse poolée pré-planifiée de 6 essais cliniques randomisés internationaux**



- **Objectif principal : survie sans récidence (SSR)**



Etude IDEA « Monde » : Toxicités

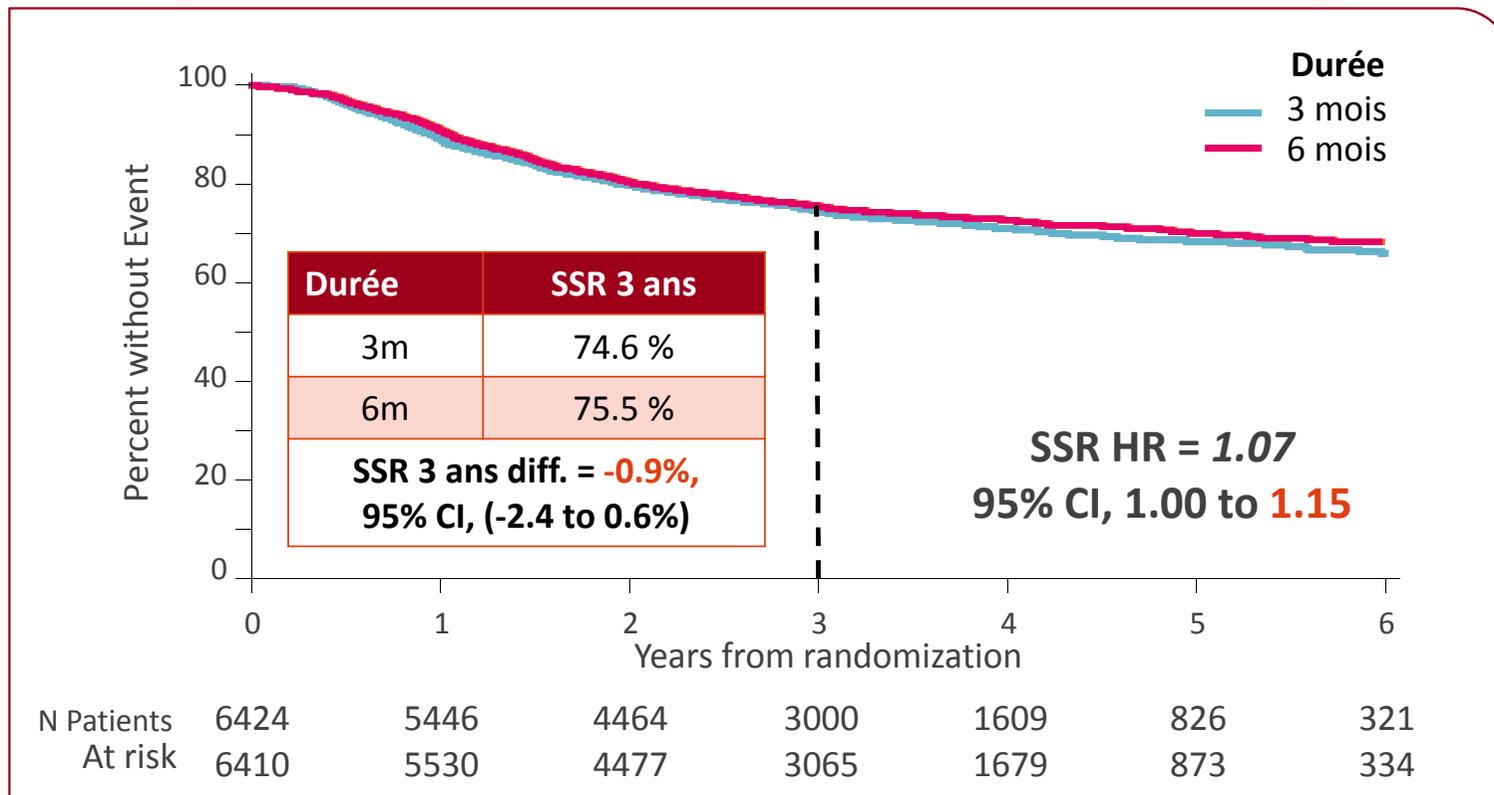
Adverse Events	FOLFOX				CAPOX			
	G0 – 1	G2	G3 – 4	p-value	G0 – 1	G2	G3 - 4	p-value
Global				<.0001				<.0001
3 mois	30%	32%	38%		35%	41%	24%	
6 mois	11%	32%	57%		15%	48%	37%	
Neuropathie				<.0001				<.0001
3 mois	83%	14%	3%		85%	12%	3%	
6 mois	52%	32%	16%		55%	36%	9%	
Diarrhée				<.0001				0.0117
3 mois	84%	11%	5%		83%	10%	7%	
6 mois	80%	13%	7%		78%	13%	9%	

Le schéma 3 mois (FOLFOX/XELOX) est moins toxique en particulier pour la neuropathie



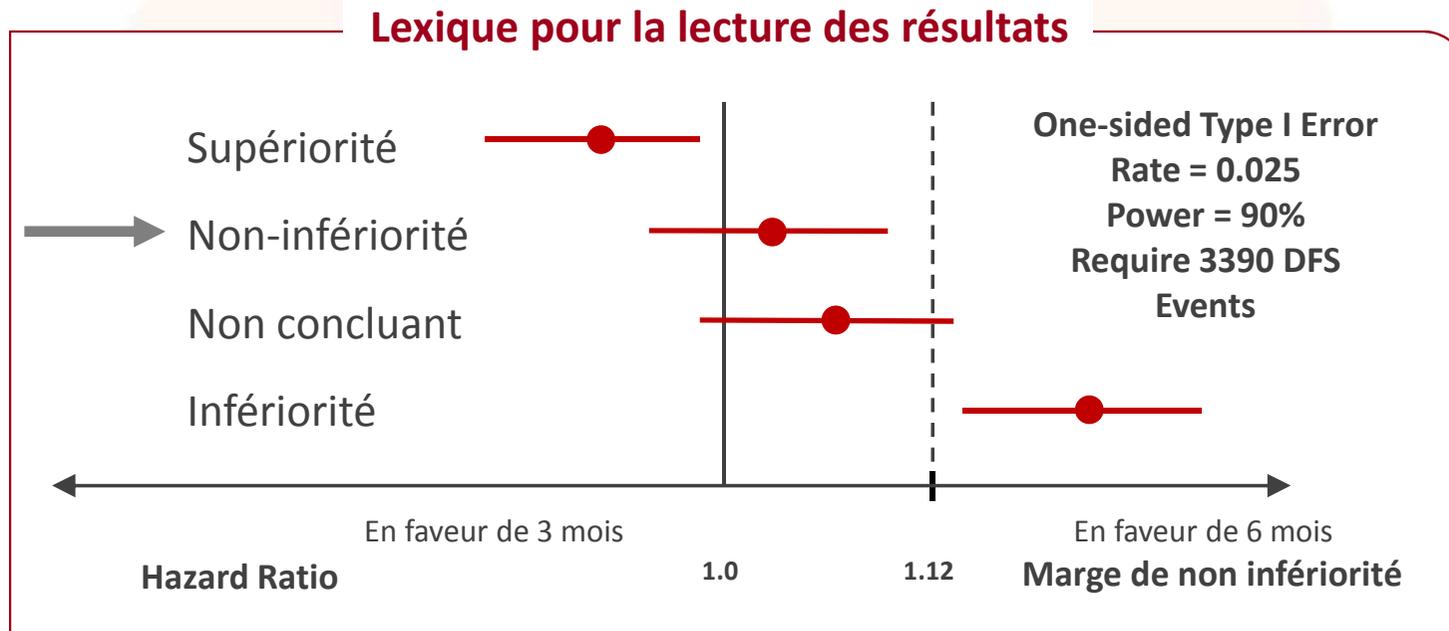
Etude IDEA « Monde » : Résultats

Objectif principal : SSR en ITT



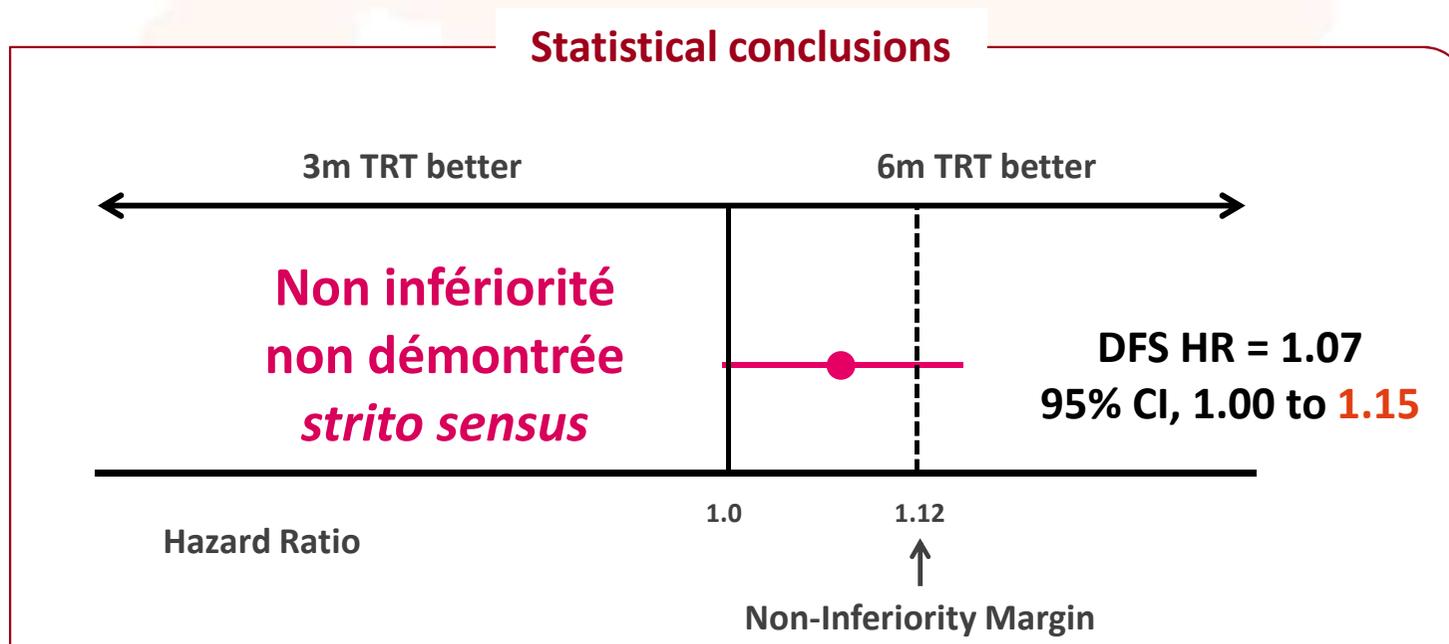
Etude IDEA « Monde » : Le design

- HR : Hypothèse de non infériorité



Etude IDEA « Monde » : Résultats

Objectif principal : SSR en ITT



TRT: treatment

Etude IDEA « Monde » : Résultats

Objectifs secondaires : analyse selon le stade et la chimiothérapie

- Pronostic différent entre 2 groupes
 - T1-3 N1 et T4 et/ou N2
 - SSR à 3 ans : Δ 20% (~80% vs 60%)
 - Analyse planifiée selon le T et N
- 2 type de CT utilisées : FOLFOX et CAPOX
 - Analyse planifiée selon la CT



IDEA : Recommandations

		CT	
		XELOX	FOLFOX
Groupe à risques	Bas-risques (T1-3 N1) ~60%	3 mois	
	Ht-risques (T4 et/ou N2) ~40%		6 mois

Non-inférieur

Non démontré

Inférieur



Conclusions IDEA

- La plus large étude sur le traitement adjuvant du CC stade III
 - La non infériorité du schéma 3 mois vs 6 mois n'est pas démontrée statistiquement dans cet essai, mais la différence de SSR à 3 ans est $< 1\%$
 - Réduction significative de la toxicité dans le bras 3 mois (neurotoxicité)
- Concernant les résultats selon le stade et la CT
 - **XELOX 3 mois est à proposer aux patients T1-3, N1**
 - **FOLFOX 6 mois est à privilégier pour les patients à haut risques T4 et/ou N2**

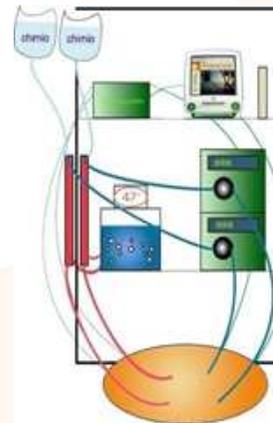
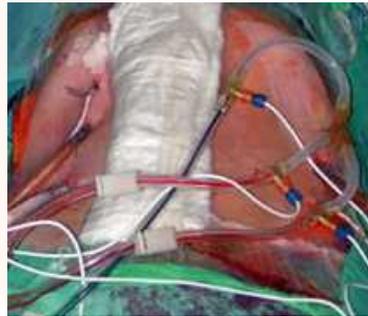


CHIP ET CARCINOSE DU CANCER COLO RECTAL



CHIP= chimiohyperthermie intrapéritonéale

- La carcinose péritonéale est une localisation métastatique fréquente et grave du CCR
- La CHIP a été développée dans plusieurs pays pour essayer d'améliorer le pronostic de ces patients (Survie globale : 9-12 mois)
- Association péritonectomie et CHIP (Mitomycine C intra péritonéale à 40°C)

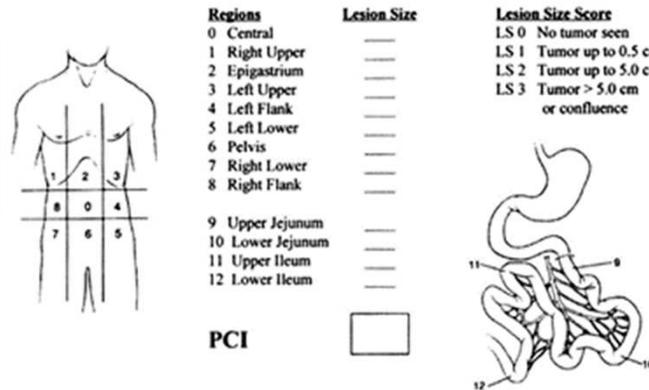


- Technique longue
- Residu tumoral inférieur à 1 mm



CHIP= chimiohyperthermie intrapéritonéale

- Le PCI (Peritoneal Index Cancer)

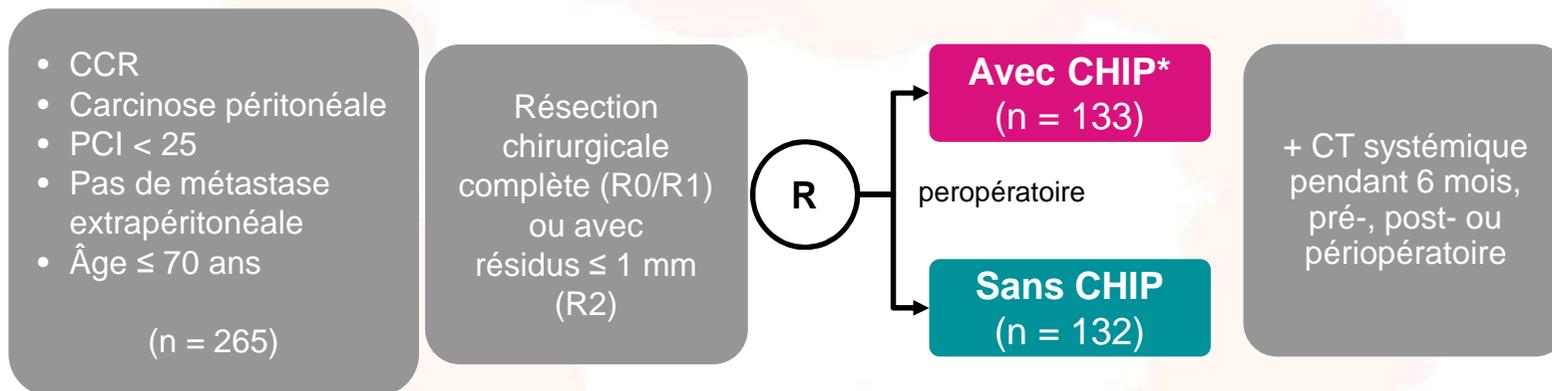


- L'étude de Sugarbaker a montré que chirurgie péritonéale + CHIP faisait mieux que la poursuite d'une chimiothérapie systémique mais le rôle spécifique de la CHIP n'était pas démontré d'où l'étude PRODIGE 7
- Dans cette étude CHIP à l'Oxaliplatine



Etude PRODIGE 7: résection péritonéale ± CHIP

Étude de phase III multicentrique française



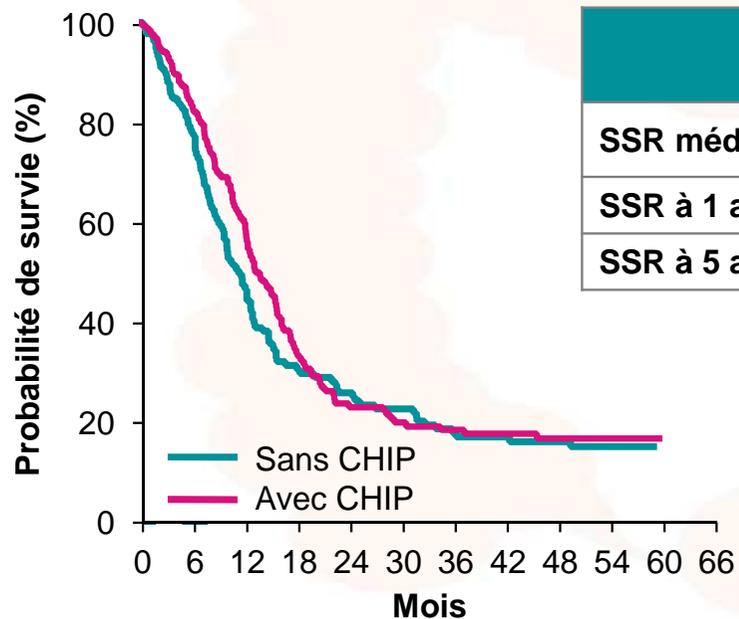
* Oxaliplatine i.p. 460 mg/m² en 30 mn (360 mg/m² en cas de procédure fermée),
Acide folinique 20 mg/m² + 5-FU 400 mg/m² i.v. au cours de la CHIP.

Critères de jugement : Survie globale



Etude PRODIGE 7: résection péritonéale ± CHIP

Survie sans récurrence



	Avec CHIP	Sans CHIP	p
SSR médiane, mois (IC₉₅)	13,1 (12,1-15,7)	11,1 (9,0-12,7)	0,49
SSR à 1 an (%)	59	46	
SSR à 5 ans (%)	15	13	

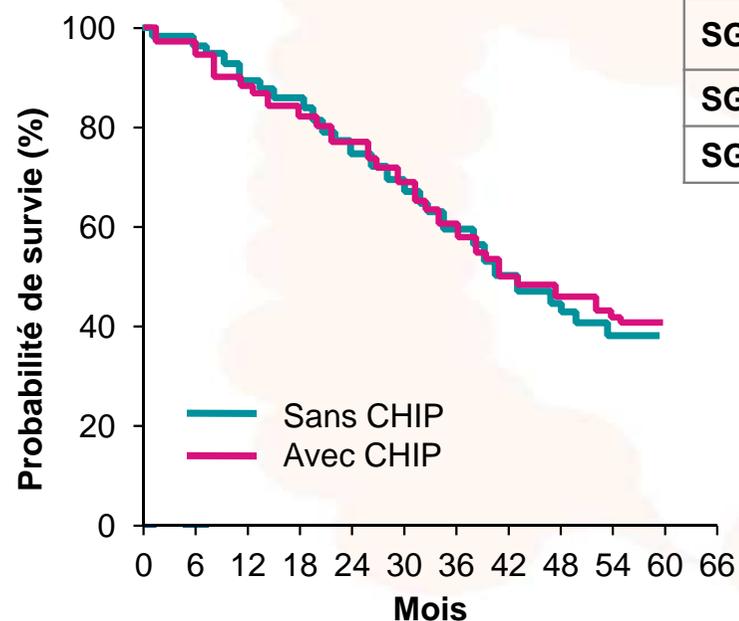
HR = 0,91 ; IC₉₅ : 0,69-1,19 ; p = 0,49

Patients (n)

— Sans CHIP	132	99	59	37	30	25	19	17	13	12	7	6
— Avec CHIP	133	107	75	41	27	23	20	18	15	10	7	5

Etude PRODIGE 7: résection péritonéale ± CHIP

Survie globale (ITT)



Patients (n)

—	132	124	113	109	94	83	72	56	45	36	27	22
—	133	123	111	106	98	87	74	58	49	37	30	22

	Avec CHIP	Sans CHIP	p
SG médiane, mois (IC₉₅)	41,7 (36,2-52,8)	41,2 (35,1-49,7)	0,995
SG à 1 an (%)	87	88	
SG à 5 ans (%)	39	37	

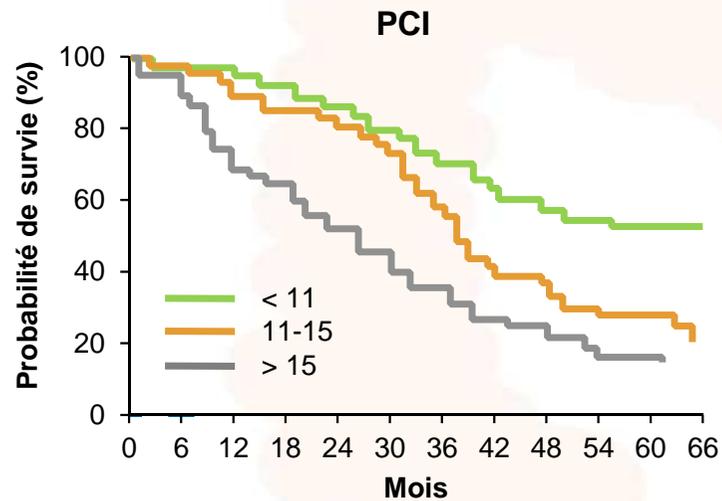
Suivi médian : 64 mois (IC₉₅ : 59-70)

HR = 1,00 ; IC₉₅ : 0,73-1,37 ; p = 0,995

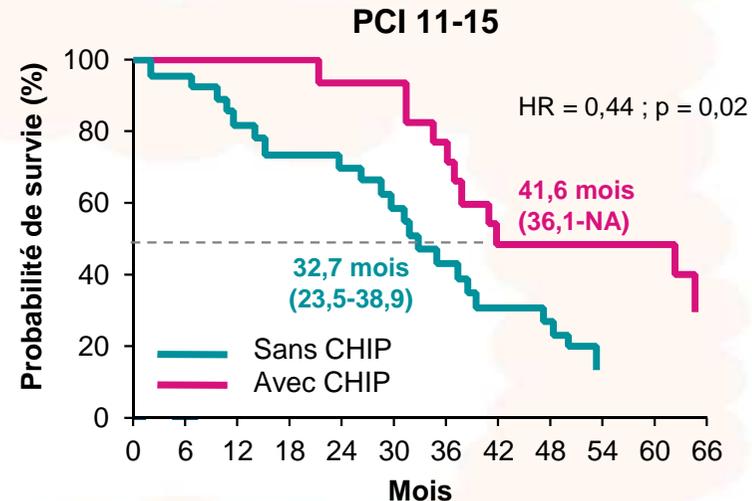


Etude PRODIGE 7: résection péritonéale ± CHIP

SG et PCI



Patients (n)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
—	152	145	141	137	125	113	101	83	67	56	42	33
—	46	44	40	38	35	32	24	16	14	8	8	5
—	67	58	43	40	32	25	21	15	13	9	7	6



Patients (n)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
—	28	26	22	20	18	15	11	8	7	2	2	2
—	18	18	18	18	17	17	13	8	7	6	6	3

- ➔ Pas d'impact positif de la CHIP sur la SG et la SSR
- ➔ Plus de complications postopératoires tardives



Etude PRODIGE 7: résection péritonéale \pm CHIP

- L'ajout d'une CHIP à l'oxaliplatine à la cytoréduction péritonéale chirurgicale ne modifie pas la survie sans rechute et la survie globale des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale.
- Seules les carcinomes péritonéaux d'étendue intermédiaire pourraient tirer profit de la CHIP
- Il y a plus de complications tardives avec la CHIP
- Le bras chirurgie seule (sans CHIP) avait une survie globale meilleure que prévue traduisant une amélioration des pratiques.

Place de la PIPAC ? (vaporisation intrapéritonéale de chimiothérapie)



CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE DU CANCER DU PANCREAS



Traitement de référence

- Un traitement adjuvant est indiqué chez tous les patients opérés, quel que soit le stade pTNM, et en mesure de pouvoir le débiter dans les 3 mois suivant la chirurgie.
 - 6 mois de chimiothérapie adjuvante par gemcitabine sont recommandés (études CONKO-001 (Oettle et al., 2013) et ESPAC-3 (Neoptolemos et al., 2010))
 - En 2017, l'étude de phase III ESPAC-4 a montré une augmentation de la SG à 28 mois versus 25,5 mois (hazard ratio [HR]: 0,82, p=0,032) avec l'association gemcitabine plus capécitabine versus gemcitabine seule (Neoptolemos et al., 2017).
 - La combinaison gemcitabine plus capécitabine peut être recommandé en situation adjuvante.



PRODIGE 24 : FOLFIRINOXm versus gemcitabine

Tolérance : principales toxicités

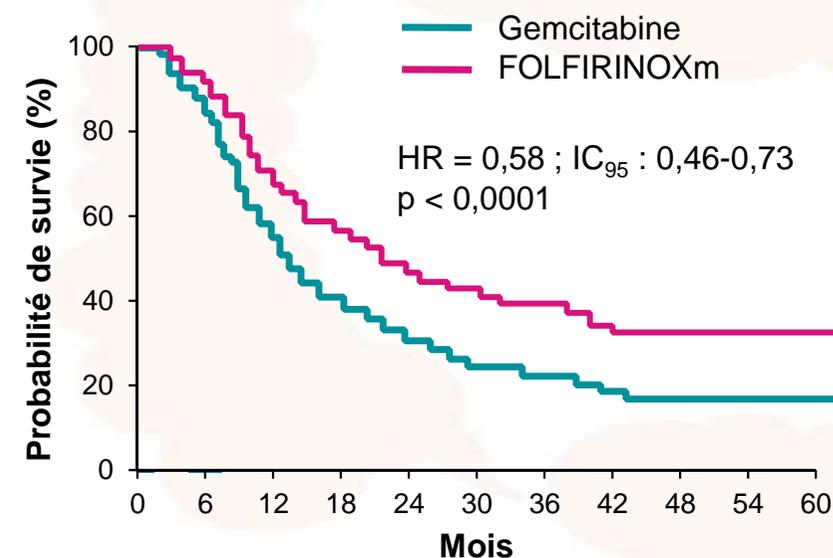
	FOLFIRINOXm	Gemcitabine*	p
Diarrhée (%)	18,6	3,7	< 0,001
Fatigue (%)	11,0	4,6	0,014
Vomissements (%)	5,0	1,2	0,039
Neuropathie périphérique (%)	9,3	–	< 0,001
Mucite (%)	2,5	0,0	0,014
Neutropénie fébrile	2,9	3,7	0,65
Thrombopénie	1,3	4,5	0,03

* 1 décès toxique dans le bras gemcitabine. Dans ce même bras, significativement plus de céphalées de grade 1-4, de fièvre, de syndromes grippaux, de lymphopénies et d'augmentation des transaminases.



PRODIGE 24 : FOLFIRINOXm versus gemcitabine

Survie sans maladie – suivi médian de 33,6 mois



- **SSR médiane** : 21,6 versus 12,8 mois
- **SSR à 3 ans** : 39,7 versus 21,4 %

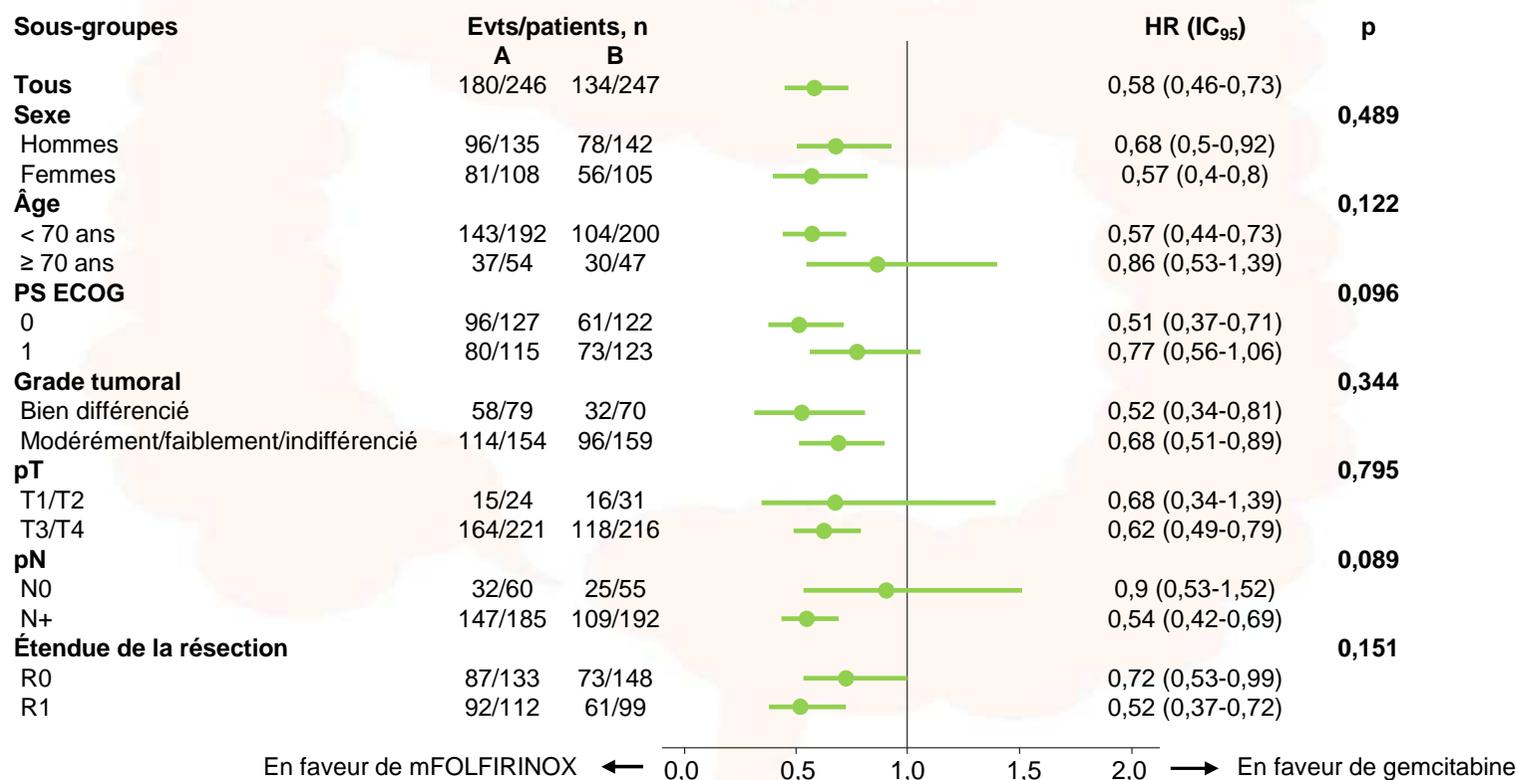
Patients (n)

—	246	205	127	85	59	34	24	15	10	7	3
—	247	210	156	118	80	60	46	29	21	11	2



PRODIGE 24 : FOLFIRINOXm versus gemcitabine

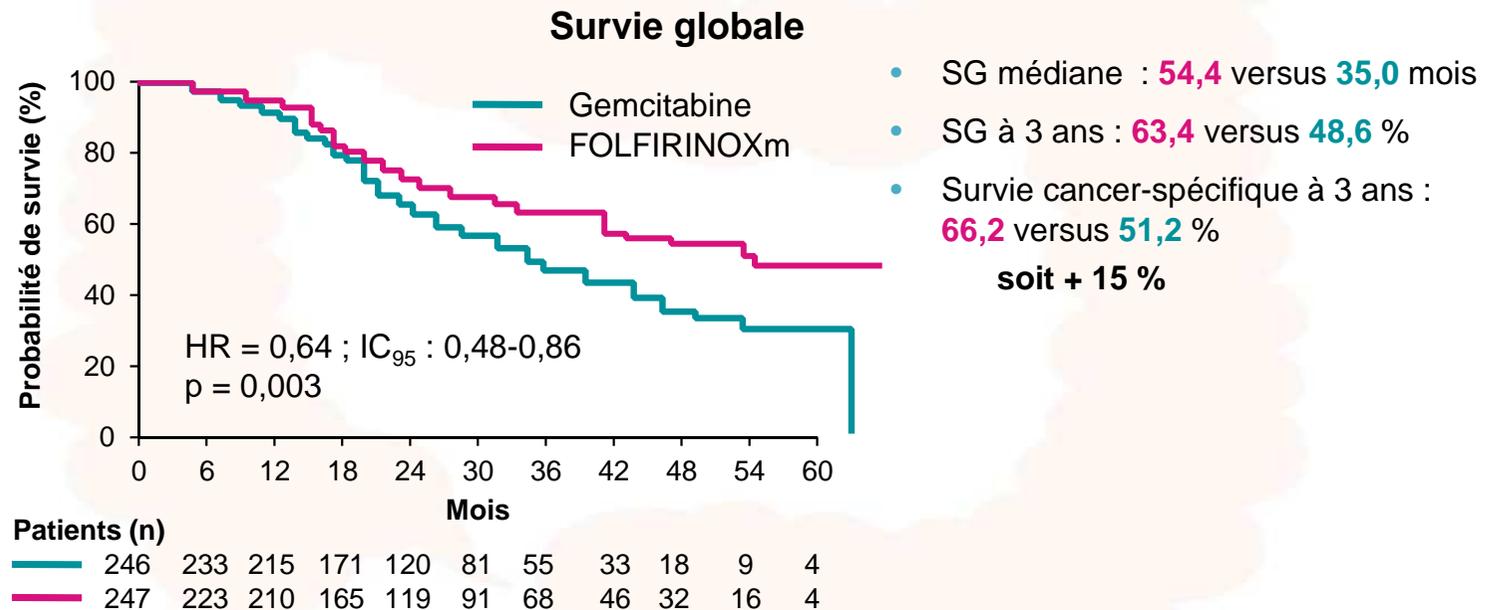
SSR : un bénéfice retrouvé dans tous les sous-groupes



Congrès américain en oncologie clinique 2018 - D'après Conroy T et al., abstr. LBA4001, actualisé



PRODIGE 24 : FOLFIRINOXm versus gemcitabine



- Un traitement adjuvant par 6 mois de FOLFIRINOXm améliore significativement la SSM et la SG comparativement au traitement standard par gemcitabine
- Bénéfice observé dans tous les sous-groupes : toxicité plus importante mais gérable



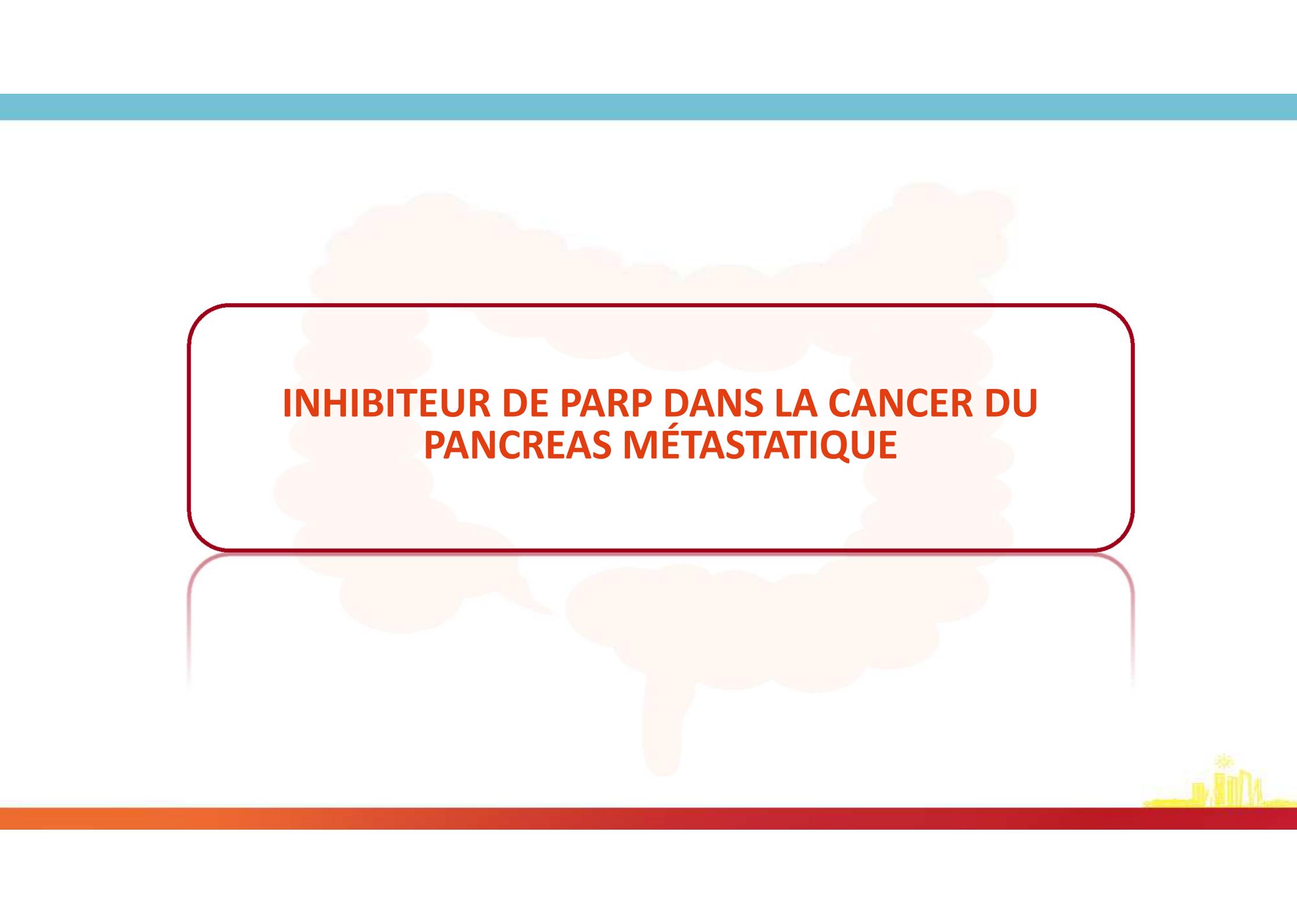
PRODIGE 24 : FOLFIRINOXm versus gemcitabine

- Le FOLFIRINOX en adjuvant est nettement supérieur à la gemcitabine en termes de survie sans maladie, survie globale et survie sans métastase
- Son bénéfice est observé dans tous les sous-groupes
- Toxicité majorée mais gérable

**FOLFIRINOX 12 cures =
nouveau standard en adjuvant**

- Futur: indication probable en néoadjuvant





INHIBITEUR DE PARP DANS LA CANCER DU PANCREAS MÉTASTATIQUE



Etude **POLO** : Maintenance par Olaparib dans les cancers pancréatiques BRCA mutés non progressifs après platine - Rationnel



■ **PARP et BRCA** : enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN

• **BRCA**

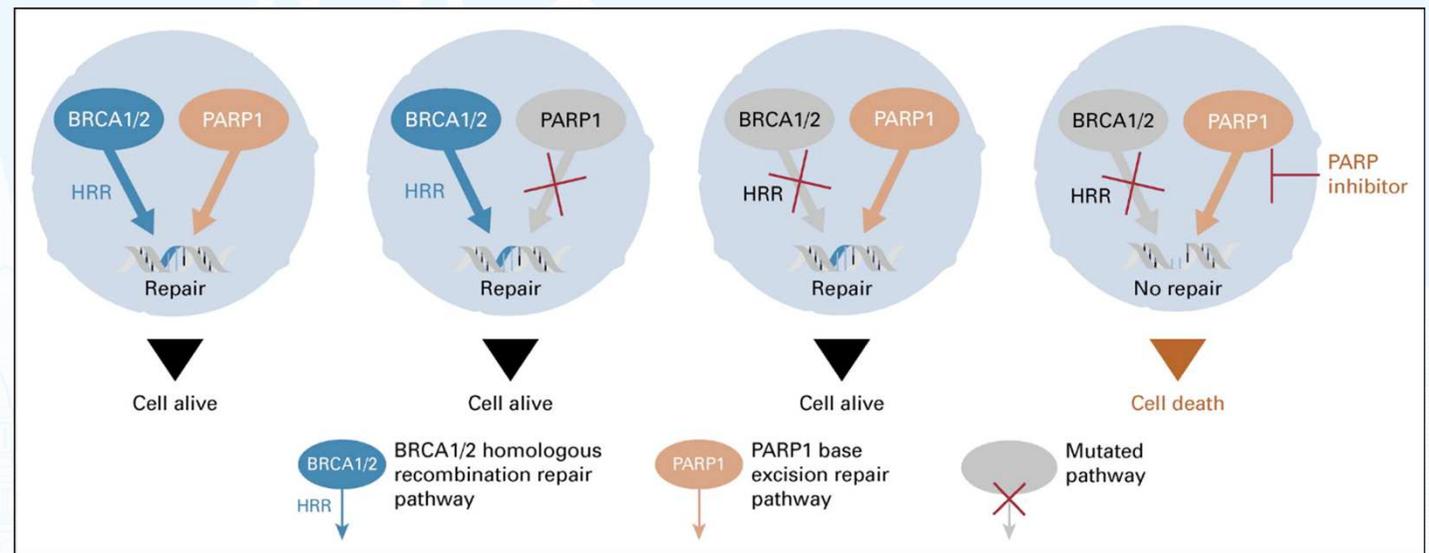
- enzyme impliquée dans le système de réparation des cassures doubles brins de l'ADN par recombinaison homologue (HR)

• **PARP (poly'ADP-ribose polymerase)**

- enzyme intervenant dans la réparation des cassures simples ou doubles brins de l'ADN

■ **En cas de mutation BRCA1/2**

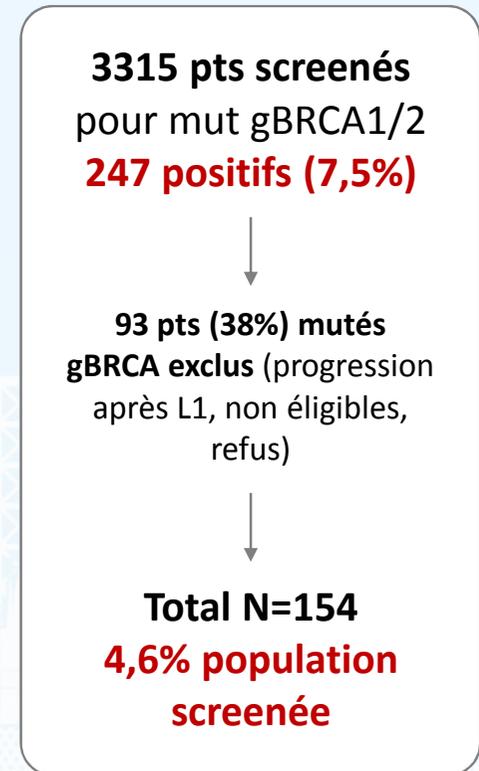
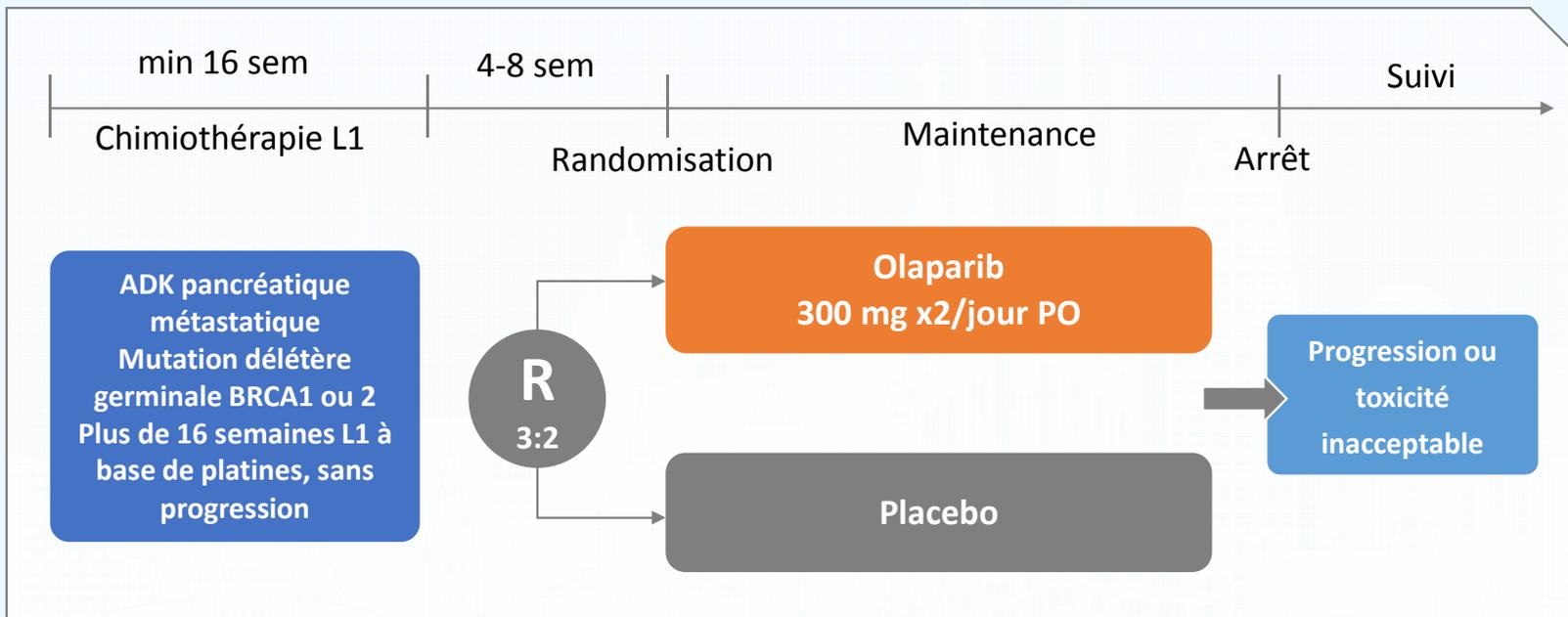
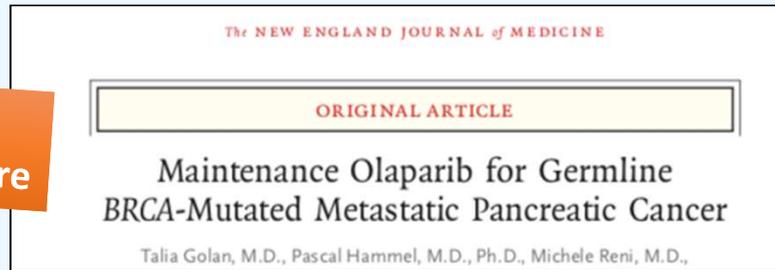
- les Anti-PARP bloquent le système HR et entraînent un défaut de réparation de l'ADN et donc la mort cellulaire



Etude POLO : Design



2 juin 2019
Session plénière



Etude **POLO** : Caractéristiques des patients



- **Plutôt âge jeune, lié à BRCA**
- **BRCA 2 > BRCA1**
- **Majorité de FOLFIRINOX**
- **Sensibilité aux platines, réponses objectives L1 supérieures à littérature**

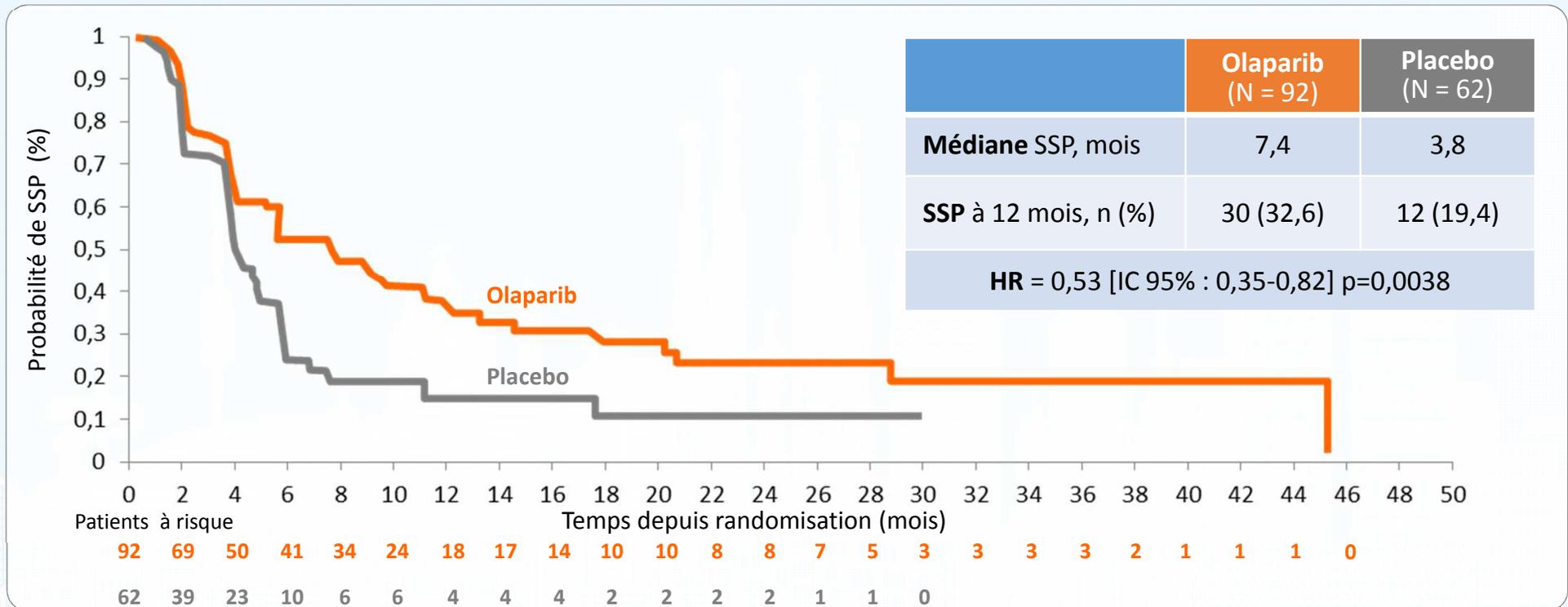
Patients Caractéristiques		Olaparib (N=92)	Placebo (N=62)
Age (années)	Médiane (extrêmes)	57 (37-84)	57 (36-75)
	≥ 65 ans, n (%)	28 (30,4)	13 (21,0)
Sexe , n (%)	Homme	53 (57,6)	31 (50,0)
Origine , n (%)	Caucasien	82 (89,1)	59 (95,2)
ECOG PS , n (%)	0	65 (70,7)	38 (61,3)
	1	25 (27,2)	23 (37,1)
Statut mutationnel BRCA , n (%)	BRCA1	29 (31,5)	16 (25,8)
	BRCA2	62 (67,4)	46 (74,2)
	BRCA1 et BRCA2	1 (1,1)	0
Localisation de la tumeur pancréatique , n (%)	Tête	46 (50,0)	34 (54,8)
	Corps	41 (44,6)	17 (27,4)
	Queue	29 (31,5)	22 (35,5)
Stent biliaire , n (%)	Présent	1 (1,1)	4 (6,5)
Taux d'albumine	Médiane, g/dL (intervalle)	4,1 (3,2-4,8)	4,0 (3,4-5,0)

Etude POLO : Résultats



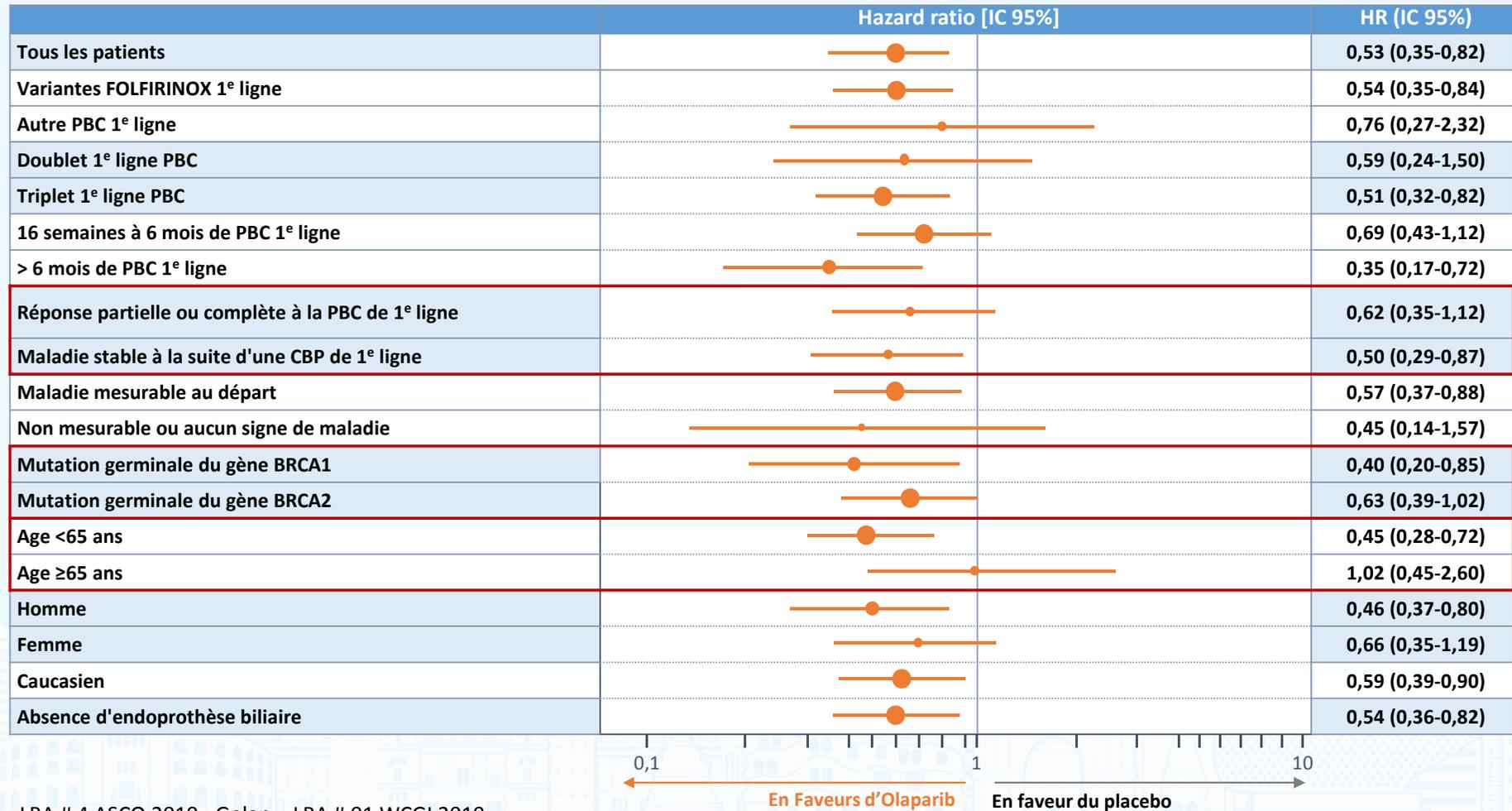
▪ Objectif principal : SSP (revue centralisée indépendante en aveugle)

- Plus de 3,5 mois de différence
- 2 fois plus de patients non progressifs à 6 et 12 mois

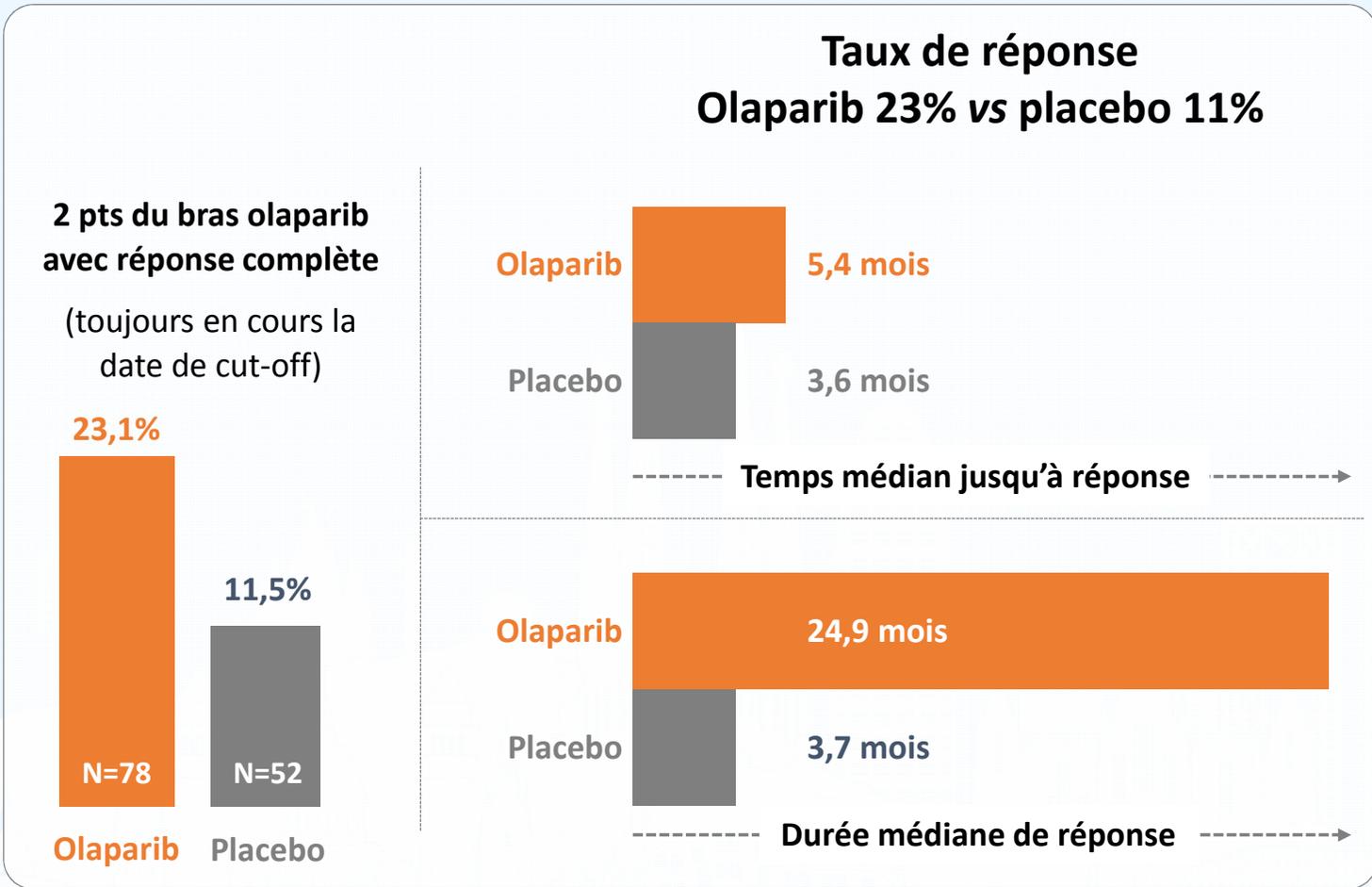


Etude POLO : Résultats

■ Bénéfice dans tous les sous groupes



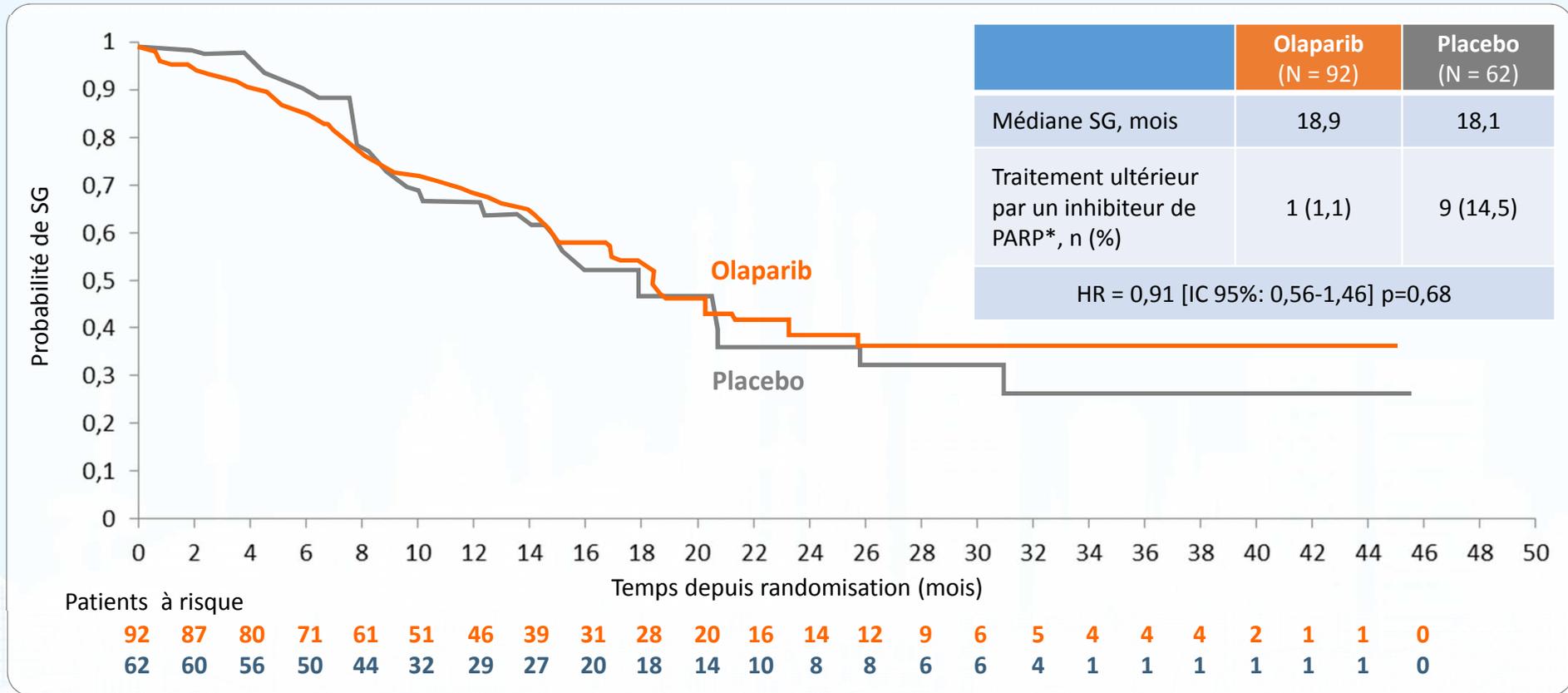
Etude POLO : Résultats



Etude POLO : Résultats

■ Objectif secondaire : Survie globale (46% données matures)

- Analyse finale de la SG prévue pour 106 événements

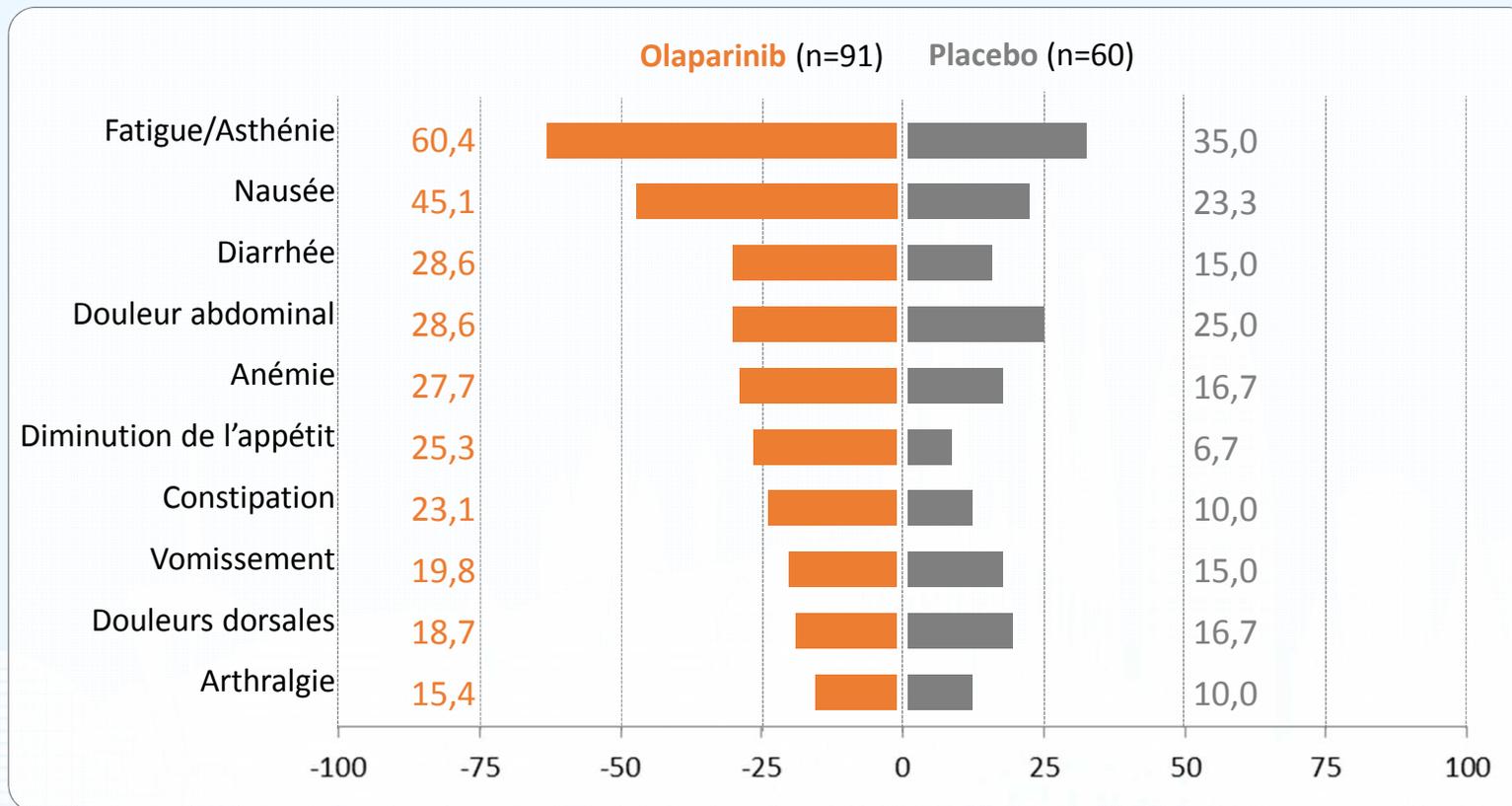


*Crossover to olaparib was not permitted during this study; subsequent therapies were given at the investigators' discretion

Etude POLO : Résultats



■ Toxicités



Qualité de vie (EORTC QLQ-C30)

Olaparib (n=92)	Placebo (n=62)
-1,20 (1,42)	1,27 (1,95)
- 2, 47 (-7,27, 2,33), P = 0,31	

Etude **POLO** : Discussion



■ Conclusion

- Etude positive sur son objectif principal : + 3,5 mois de différence en SSR avec la maintenance par Olaparib (HR = 0,53)
- Résultats « presque » aussi bons que pour Olaparib en maintenance dans les cancers de l'ovaire (HR=0,30) et les cancers du sein (HR = 0,58)
- Toxicités acceptables (meilleures que CT)
- 1^{er} essai positif de thérapie ciblée dans le cancer pancréatique
- Organisation des centres pour tests mutationnels en routine?

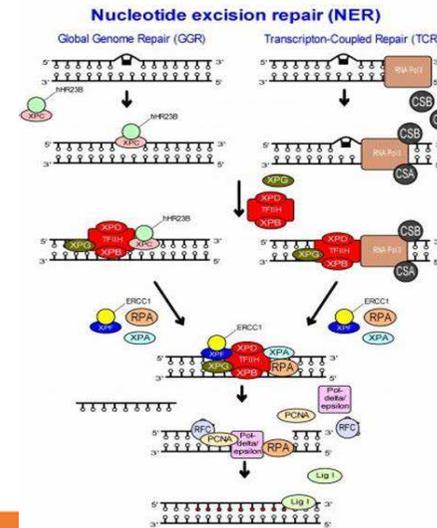


IMMUNOTHÉRAPIE DES TUMEURS DIGESTIVES MSI



Définition

- Tumeur MSI = microsatellite instable
- Microsatellites: répétition d'un doublet CA dans l'ADN, de longueur fixe pour chaque individu
- Si défaut du système de réparation des mésappariement de l'ADN: variation de la longueur des microsatellites, dits « instables »





Inhibition des points de contrôle immunitaires (checkpoints immunologiques)

- Principe utiliser actuellement en routine dans certains cancers (mélanome, poumon, rein)
- Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre des points de contrôle immunitaires situés au niveau des lymphocytes T et les cellules tumorales : anti CTLA-4; anti PD1; anti PDL1
- Restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale des lymphocytes T

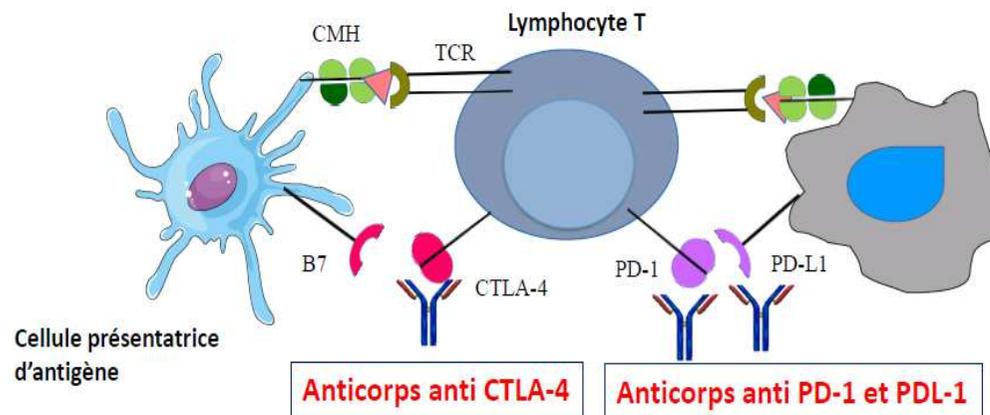


Inhibition des points de contrôle immunitaires (checkpoints immunologiques)

Action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

Restauration de la stimulation antigénique

Restauration de l'action anti-tumorale



CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
TCR : T cell receptor



**Pembrolizumab in microsatellite
instability high cancers :
update analysis of the phase II
KEYNOTE-158 and KEYNOTE-164**

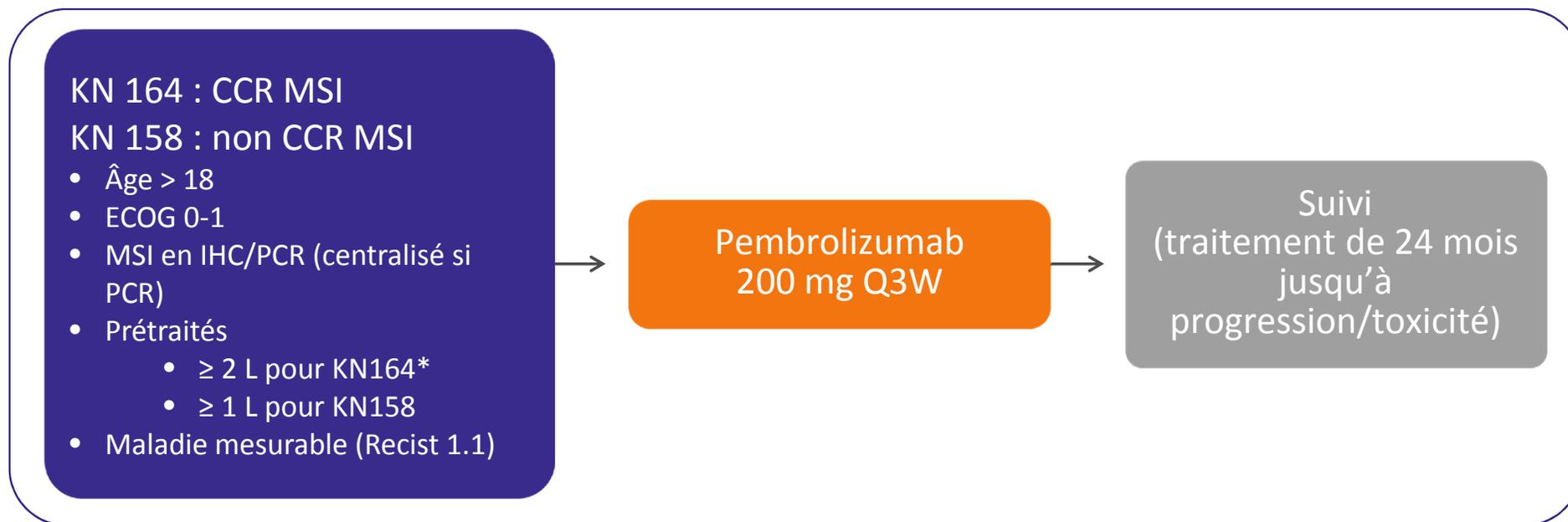
Diaz L., et al. - ESMO® 2019 – Abs.# 11740



Pembrolizumab et cancers MSI

Données actualisées des études KEYNOTE 164 et 158

● Design KEYNOTE 164/158



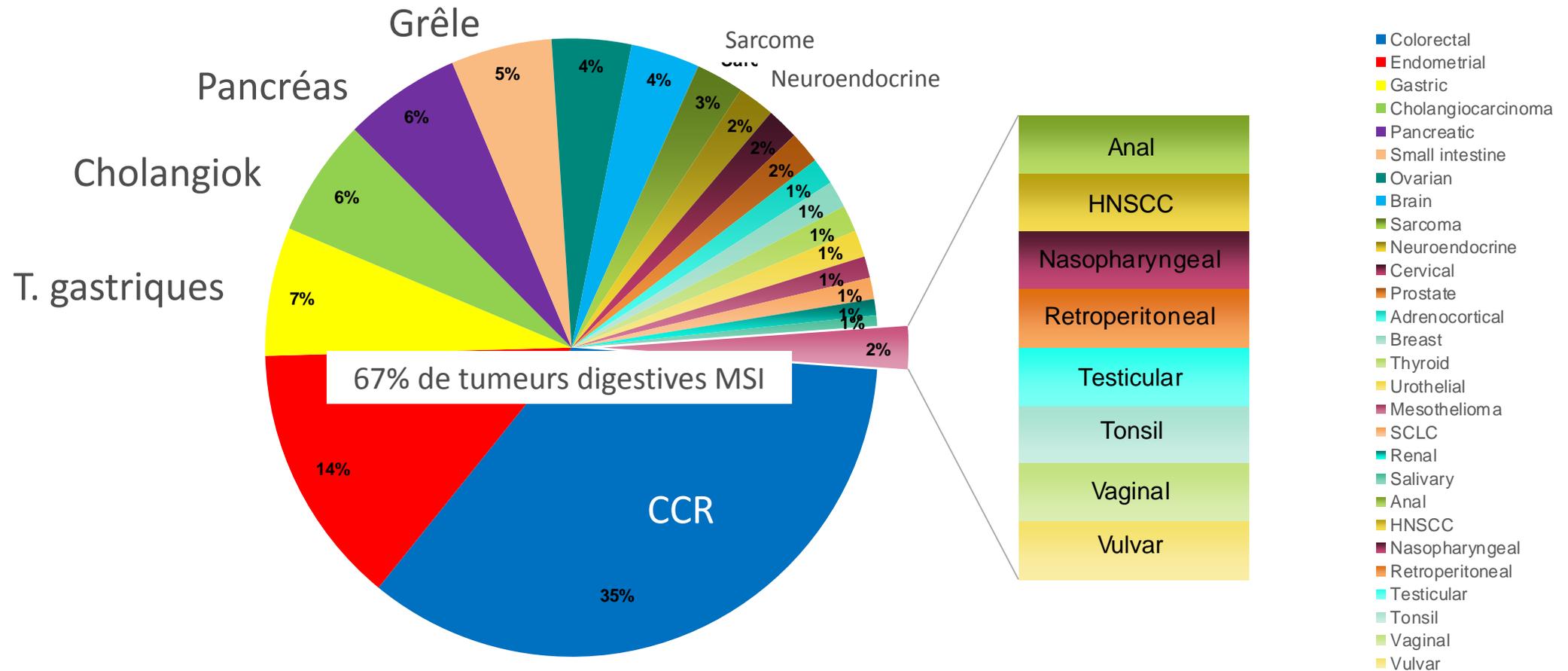
→ Critère principal : taux de réponse objective

*KN164 : 24% de L1c



Pembrolizumab et cancers MSI

Données actualisées des études KEYNOTE 164 et 158





Pembrolizumab et cancers MSI

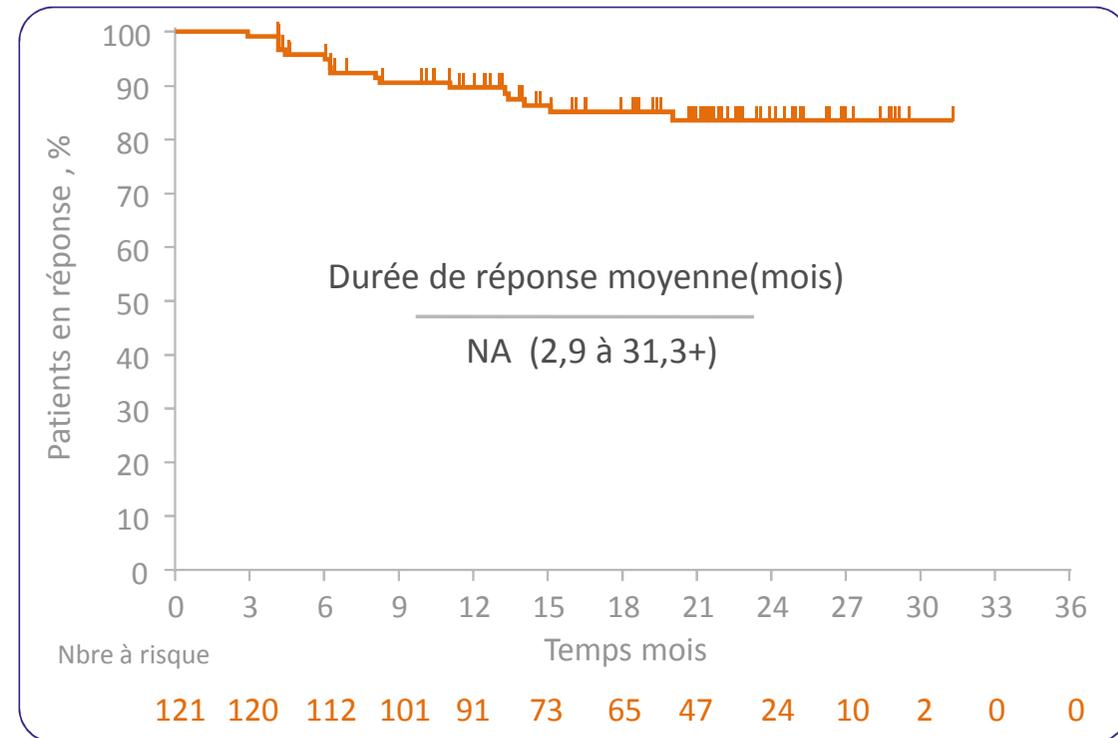
Données actualisées des études KEYNOTE 164 et 158

● Taux de réponse population globale

	Pembrolizumab N = 357 (n, %)
Réponse objective	121 (34)
Réponse complète	30 (8)
Réponse partielle	91 (26)
Stabilité	68 (19)
Progression	145 (41)
Non évaluables	6 (2)
Non évalués	17 (5)

● Toxicités population globale

- Grade 3/5 : 15%
- Immuno-induites tous grades : 25,4%
- Interruption traitement : 7% ; 1 décès toxique

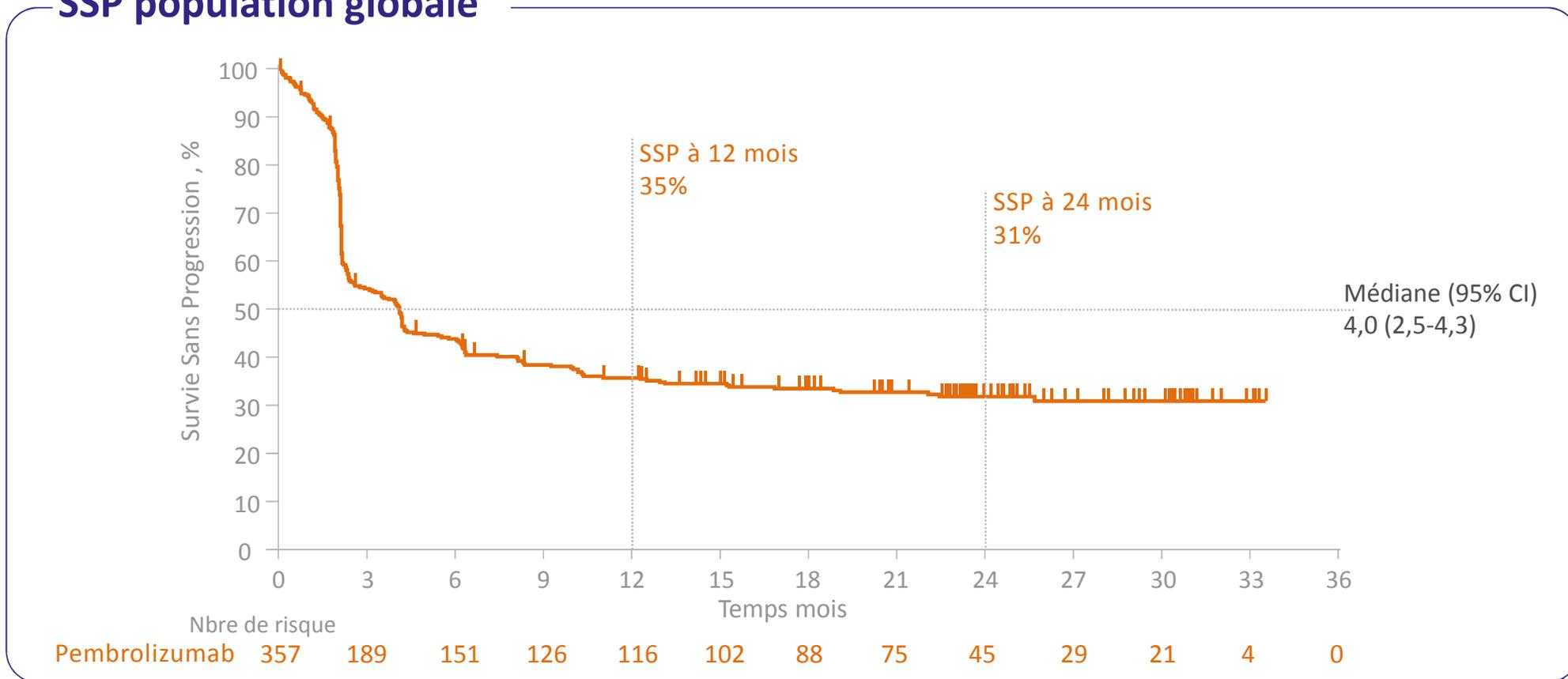




Pembrolizumab et cancers MSI

Données actualisées des études KEYNOTE 164 et 158

SSP population globale

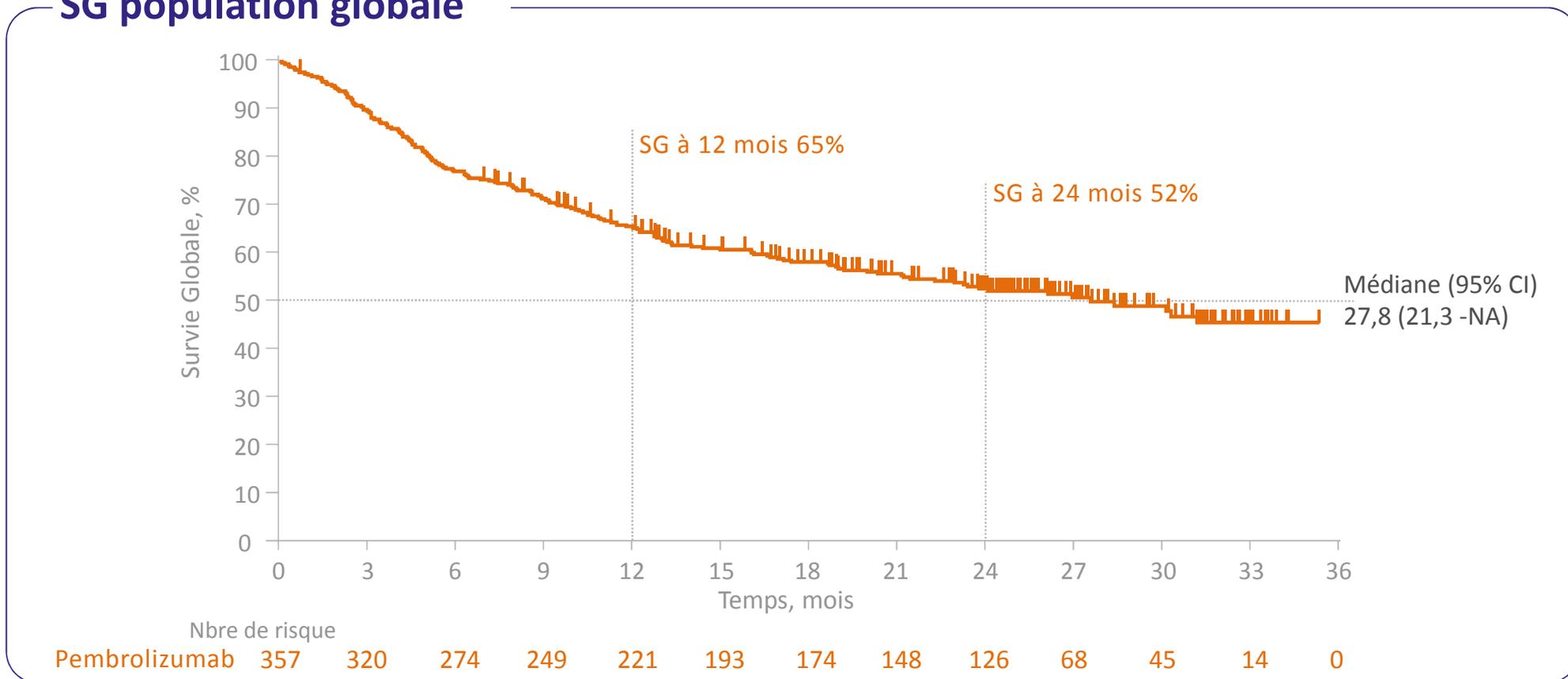




Pembrolizumab et cancers MSI

Données actualisées des études KEYNOTE 164 et 158

SG population globale

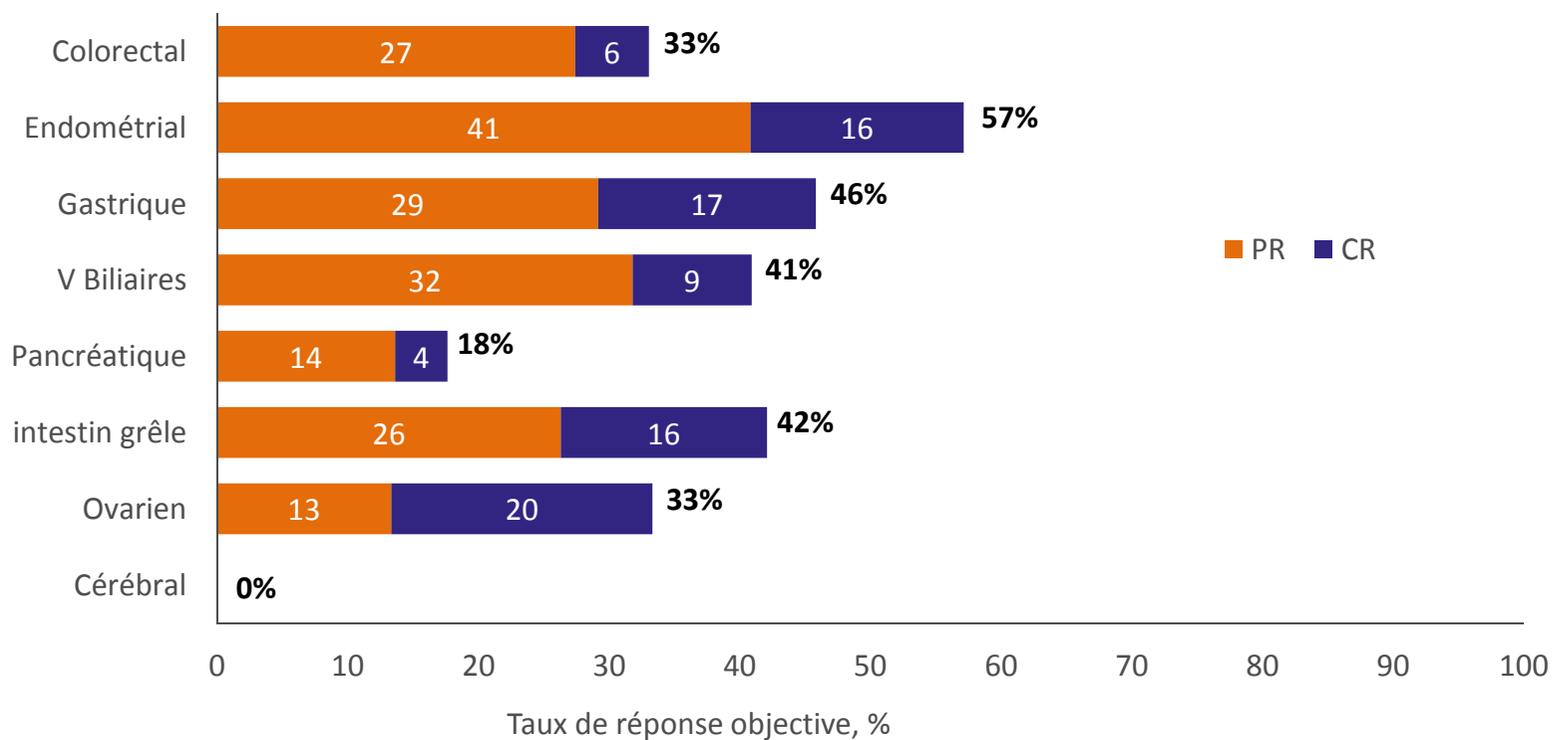




Pembrolizumab et cancers MSI

Données actualisées des études KEYNOTE 164 et 158

Taux de réponse selon le type tumoral

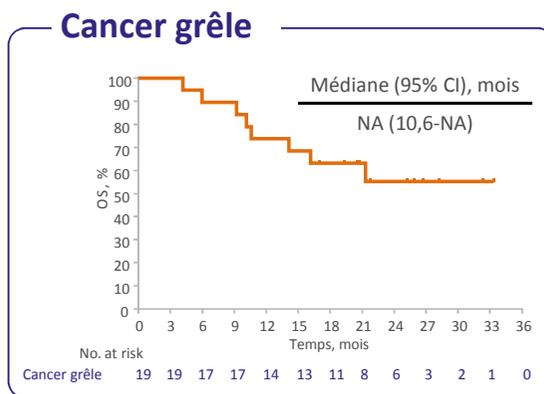
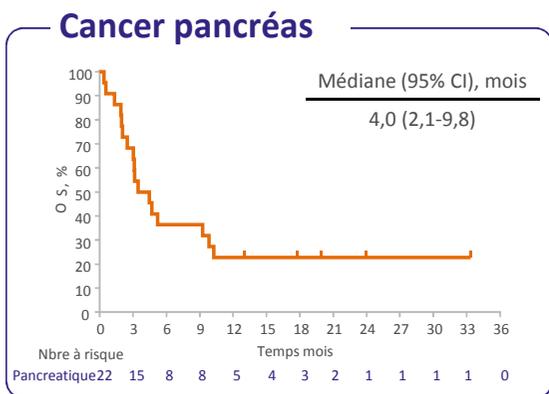
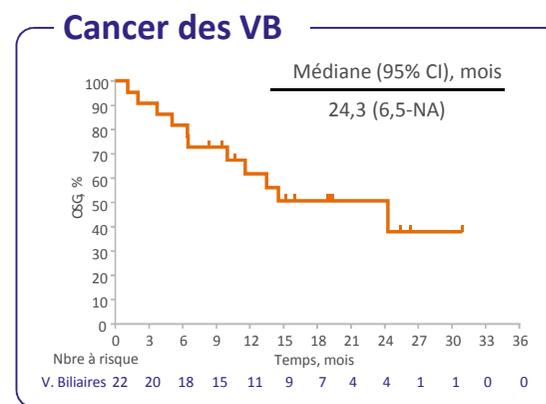
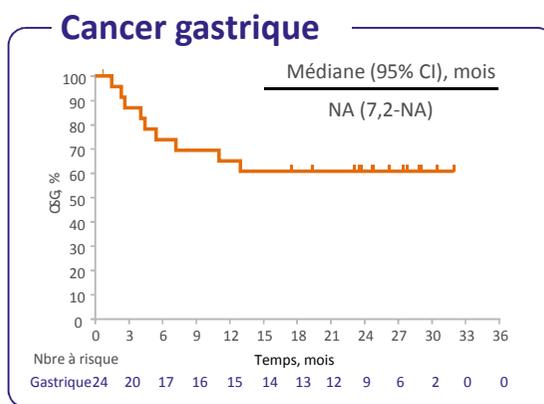
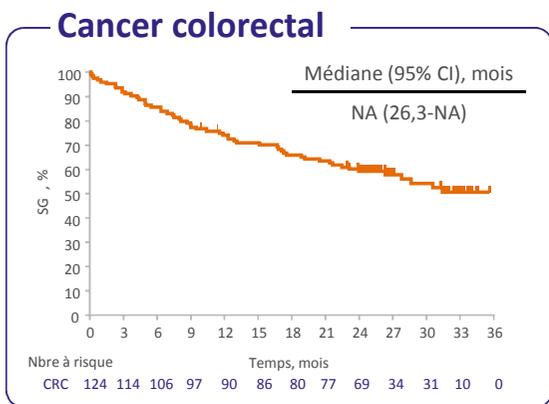




Pembrolizumab et cancers MSI

Données actualisées des études KEYNOTE 164 et 158

- **Survie globale selon le type tumoral**



➔ Confirmation de l'intérêt majeur des anti-PD-1 dans les cancers digestifs MSI