



1^{er} Cours St-Paul Oncologie Digestive

Ce qu'il faut retenir

Diaporama réalisé avec le support
institutionnel de



Sommaire

• Cancer de l'œsophage	3
• Cancer de l'estomac	21
• Cancer du pancréas	51
• Cancer des voies biliaires	75
• Hépatocarcinome	91
• Cancer du côlon	107
• Cancer du rectum	139
• Cancer du canal anal	167
• GIST	181



Oesophage



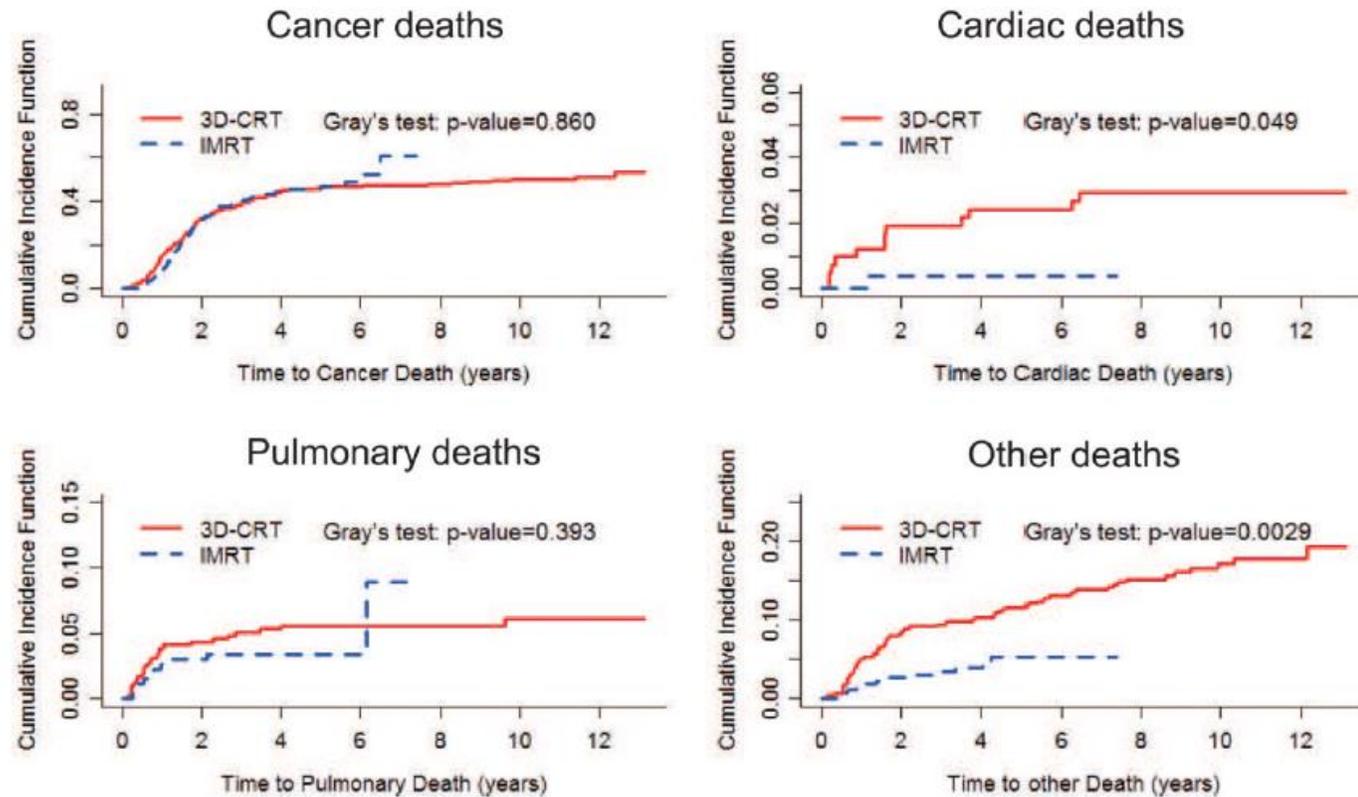


Intensification de la RCT exclusive des cancers de l'œsophage



- Pronostic sombre des cancers localement avancés malgré les progrès des 30 dernières années
- Etude RTOG 85-01: amélioration de la SG après RCT vs RT seule: la RCT est devenue le standard mais insuffisance de contrôle local et impact péjoratif de la récurrence locorégionale sur la SG
- Question du schéma de ChT concomitante : cisplatine + 5FU? FOLFOX4? Carboplatine + paclitaxel? Cétuximab?
- Amélioration des techniques de RT : l'IMRT permet de diminuer l'irradiation au cœur vs RT-3D et de diminuer la mortalité non liée au cancer (cardiaque ou pulmonaire)
- Escalade de dose : dans l'étude ARTDECO, pas de différence de SSP ni SG pour la forte dose (50,4 Gy + boost 61,6 Gy) vs dose standard (50,4 Gy) (Hulshof M et al. J Clin Oncol 2021). Mais RT majoritairement faite par RT-3D

Mortalité liée au cancer et non liées au cancer après RCT



Lin S et al., IJROBP 2012

Intensification de la RCT exclusive des cancers de l'œsophage

→ **Etude CONCORDE PRODIGE-26** : FOLFOX4 6 cycles + 40 Gy + boost 10 Gy vs FOLFOX4 6 cycles + 40 Gy + boost 26 Gy

→ Pas de différence significative pour la SG 50 Gy vs 66 Gy mais limite significativité pour IMRT vs 3D, pas plus de toxicité pour l'escalade de dose

→ L'étude a permis de diffuser l'IMRT

→ SG RT-3D vs IMRT

→ Médiane 19.2 mois [12.4-27.3] vs 25.3 mois [18.5-44.5]

→ Taux à 12 mois : 68.2% [51.5-80.1] vs 72.8% [65.4-78.8]

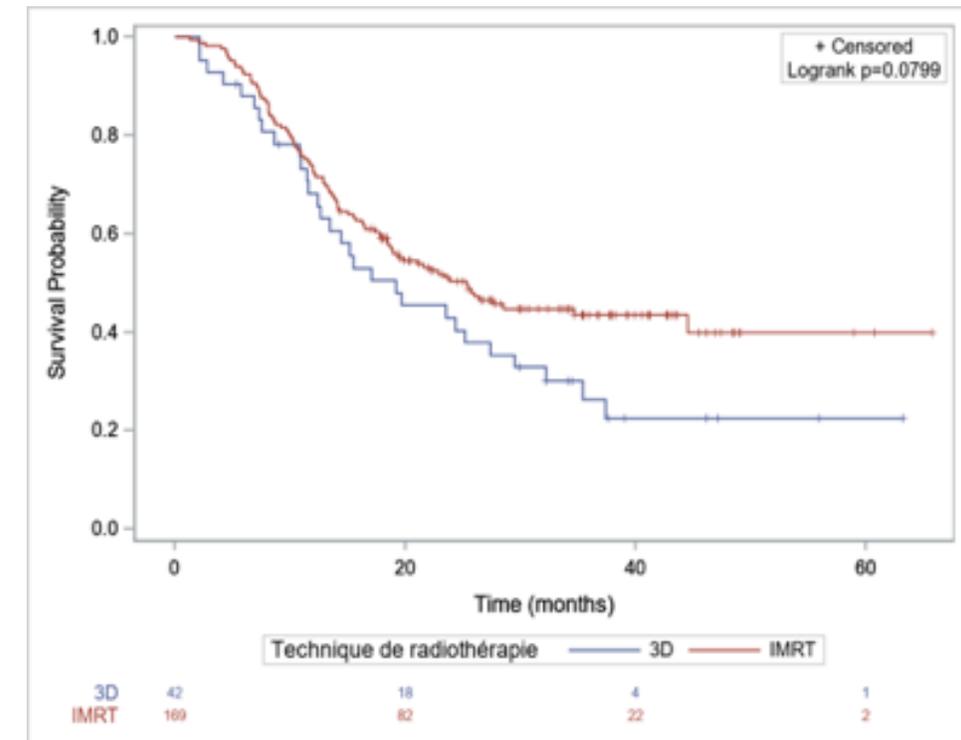
→ Taux à 24 mois : 42.9% [27.5-57.4] vs 50.3% [42.4-57.7]

→ Taux à 36 mois : 26.3% [13.5-41.1] vs 43.5% [35.4-51.4]

Causes de décès

	Standard (50Gy)	Experimental (66Gy)
Toxic death	5 (4.6%)	7 (6.7%)
<i>Radiotherapy-related</i>	1	2
<i>Chemotherapy-related</i>	2	3
Pulmonary	3 (5.1%)	4 (6.2%)
Cardiac	1 (1.7%)	4 (6.2%)

SG selon technique de RT



Créange G et al., ESTRO 2021

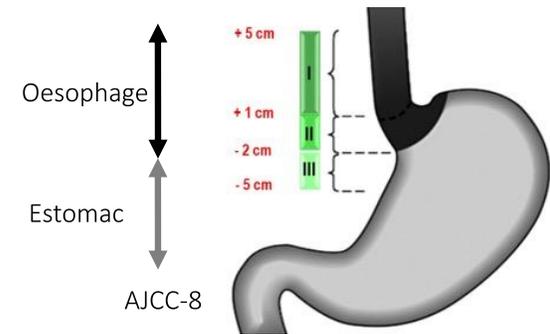
Intensification de la RCT exclusive des cancers de l'œsophage

Synthèse RCT des cancers localement avancés

- | | |
|---|---|
| 1. Intensification des techniques de RT? | 1. Oui!
IMRT/VMAT
Petits « grands volumes » (IFI) |
| 2. Chimiothérapie concomitante | 2. FOLFOX4 ou Carbo Taxol > CDDP/5FU |
| 3. Chimiothérapie d'induction | 3. Non! (sauf impasse pour démarrer RCT, intérêt pour sélectionner la chimiosensibilité?) |
| 4. Traitements systémiques de consolidation | 4. Discutable: Bénéfice limité. Immunothérapie? |
| 5. Escalade de dose >50Gy | 5. Non! Evaluation de l'escalade de dose chez les patients « moins » radiosensibles? Manque de biomarqueurs pour prédire bons répondeurs |
| 6. Rediscuter la chirurgie si résidu/rechute locale | 6. Oui, mais... équipes « sur »entraînées!
Quel seuil de nombre d'actes/an?... |
| 7. Place de la RCT exclusive dans le cancer oligométastatique | 7. Besoin d'un essai randomisé |

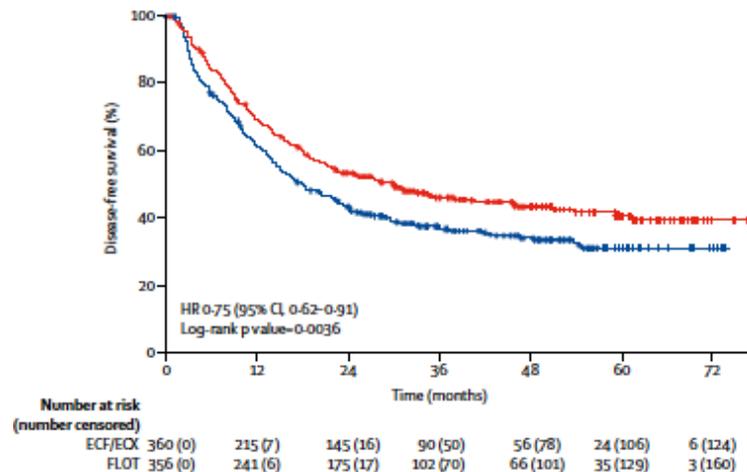
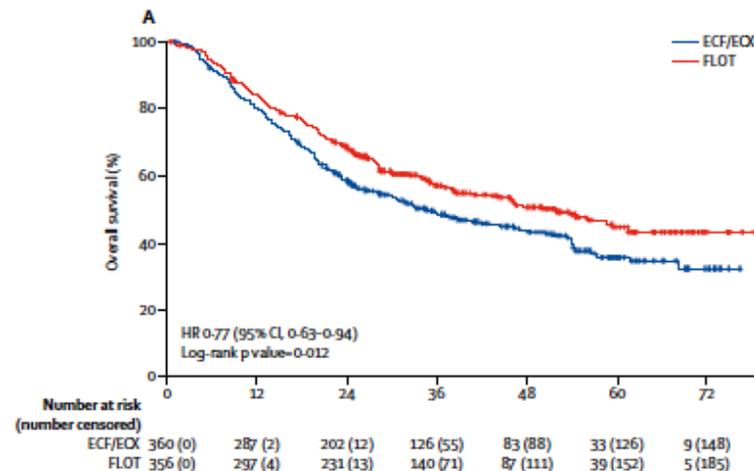
Adénocarcinomes de l'œsophage ou de la jonction opérables : CROSS ou FLOT ?

- La chirurgie ne suffit pas à guérir les patients : l'approche multimodale est le standard : mais quelle stratégie multimodale choisir?
- ChT adjuvante de moins en moins utilisée car la ChT périopératoire a démontré sa supériorité
- Etudes de ChT néoadjuvante/ périopératoire pour les cancers de la JGO : augmentation de la SG (méta-analyse Faron et al., Eur J Cancer 2021)
- Etude AIO-FLOT4 FLOT périop. vs ECF/ECX périop. K estomac 44 %, jonction 56% : supériorité de FLOT, HR 0,77, p=0,012



Classification de Siewert

Siewert, BJS 1998
Amin, AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed. 2017



Localisation of tumour

GEJ type I-III	398 (56%)
Stomach	318 (44%)



0.9422

0.760

0.772

Al-Batran SE et al., Lancet 2019

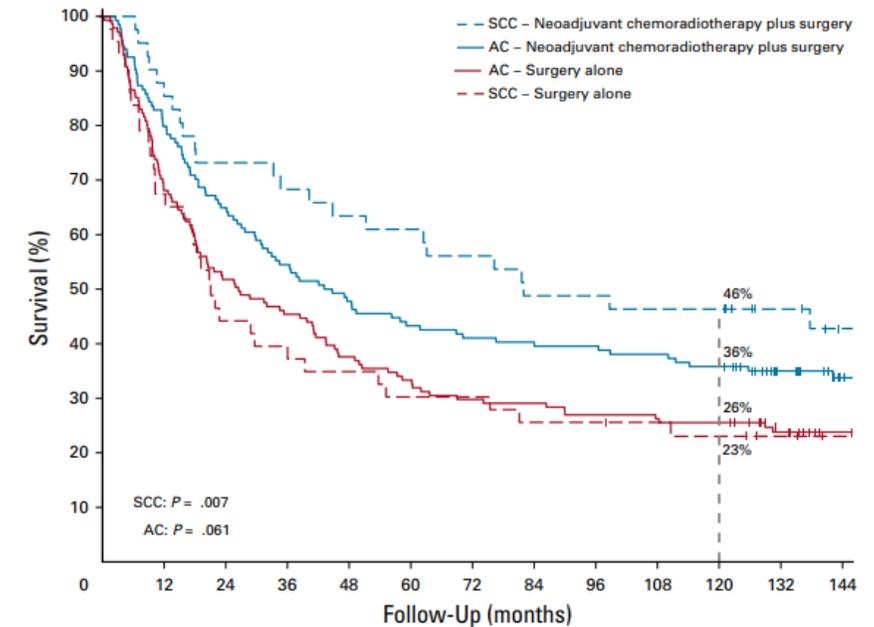
Adénocarcinomes de l'œsophage ou de la jonction opérables : CROSS ou FLOT?

→ RCT néoadjuvante avec CROSS

- RCT (41,4 Gy + carboplatine/paclitaxel) puis chirurgie vs chirurgie seule
- 368 patients avec cancer œsophage ou jonction (Siewert 1-2), cT3 81 %, cN+ 64 %
- Supériorité de la RCT : HR 0,70 (IC95%: 0,55-0,89), p=0,04. Dans les adénocarcinomes, HR 0,73, p=0,06, dans les carcinomes épidermoïdes, HR 0,48, p=0,007

→ Nivolumab adjuvant (CheckMate 577) : supériorité vs placebo mais résultats moins nets dans les cancers de la JGO (Kelly R et al., NEJM 2021)

Survie globale, étude CROSS



Eyck B et al., J Clin Oncol 2021

Tumor location at initial diagnosis					
Esophagus	462	24.0	8.3		0.61 (0.47–0.78)
Gastroesophageal junction	332	22.4	20.6		0.87 (0.63–1.21)
Histologic type					
Adenocarcinoma	563	19.4	11.1		0.75 (0.59–0.96)
Squamous-cell carcinoma	230	29.7	11.0		0.61 (0.42–0.88)

Kelly R et al., NEJM 2021

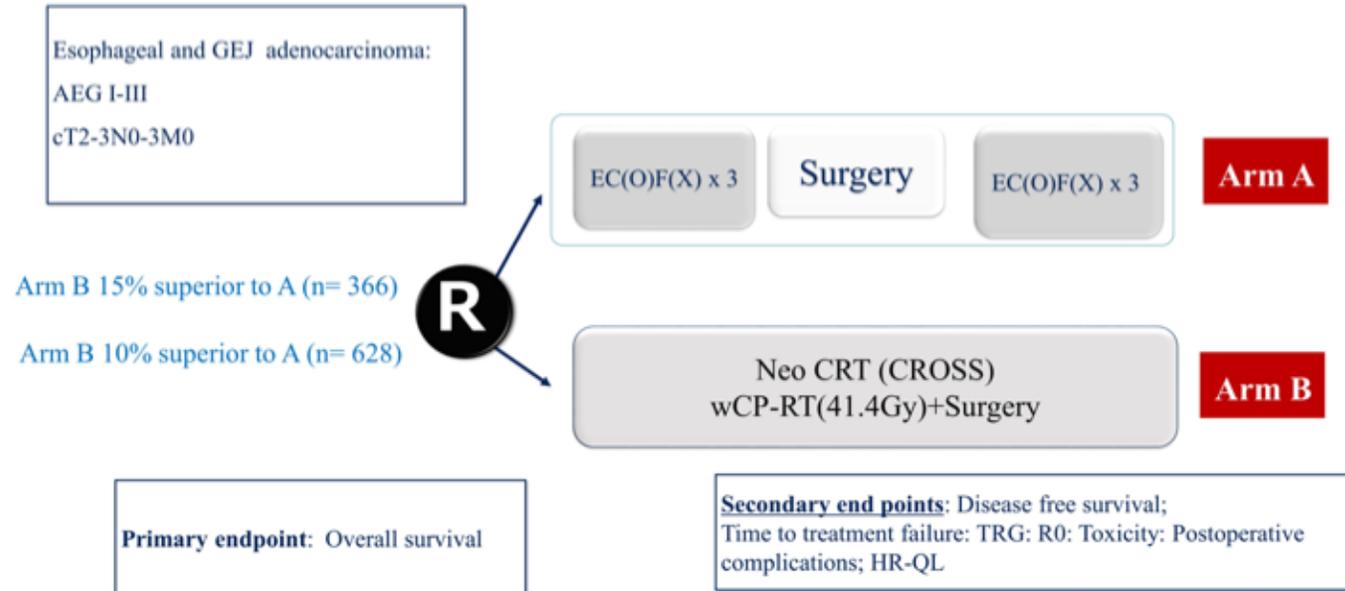
Adénocarcinomes de l'œsophage ou de la jonction opérables : CROSS ou FLOT?

→ ChT d'induction suivie de RCT préopératoire

→ 3 études négatives : Alliance (2013), MDA (2013) et Yoon (2014)

→ RCT postopératoire : pas de différence de SG (Cats et al., Lancet Oncol 2018)

→ CROSS vs ChT périopératoire : étude NEO-AEGIS. La ChT périopératoire est non inférieure mais étude peu informative (Reynolds et al., ASCO 2021)



Adénocarcinomes de l'œsophage ou de la jonction opérables : CROSS ou FLOT?

→ Recommandations (FFCD ou ESMO)

- ChT périopératoire (FLOT) ou
- RCT préopératoire ± nivolumab adjuvant

Trial (n pts)	EGJ, %	Main stage status	postOp deaths (vs. Control)	RO, %	pCR, %	Median DFS,	Median OS	Overall, %
CROSS (368)	Sw1-2, 22%	cT3/T4: 84% cN+: 65%	6% (vs. 7%)	92%	23%*	29.9 mo*	43.2 mo* (24,9-61,4)**	5-yr OS, 47%****
FLOT (716)	Sw1-3, 56%	cT3/T4: 83% cN+: 81%	5% (vs. 8%)	85%	25%***	30 mo	50 mo (38.3 – nr)**	5-yr OS, 45%****

* in adenocarcinomas
 ** 95% CI
 *** ≤ ypT1
 **** Similar trend in EGJ than in the whole population

Adapté de Greally et al., Cancer 2019

→ Choix guidé par

- Le profil du patient** (âge, comorbidités, ECOG...)
- La tumeur** (stade et localisation œsophage ou JGO)
- L'histologie**
- La réponse au traitement d'induction**
- Le stade en postopératoire**

Immunothérapie dans les cancers de l'œsophage

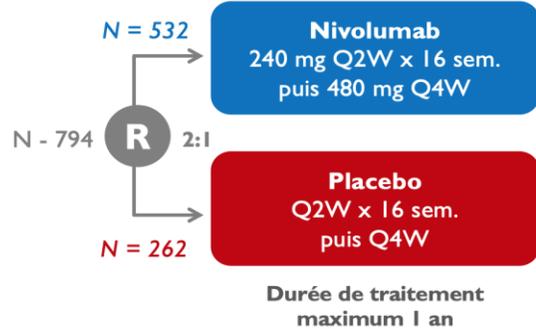
Etude CheckMate 577

Critères d'inclusion

- Cancer de l'œsophage/JOG stade II/III
- Adénocarcinome ou carcinome épidermoïde
- RCT néoadjuvant + chirurgie (R0, dans les 4-16 sem. avant randomisation)
- Tumeur résiduelle \geq ypT1 or \geq ypN1
- ECOG PS 0-1

Stratification

- Histologie (épidermoïde vs adénocarcinome)
- Statut ganglionnaire (\geq ypN1 vs ypN0)
- Expression PD-L1 cell. tumorales (\geq 1% vs < 1%)

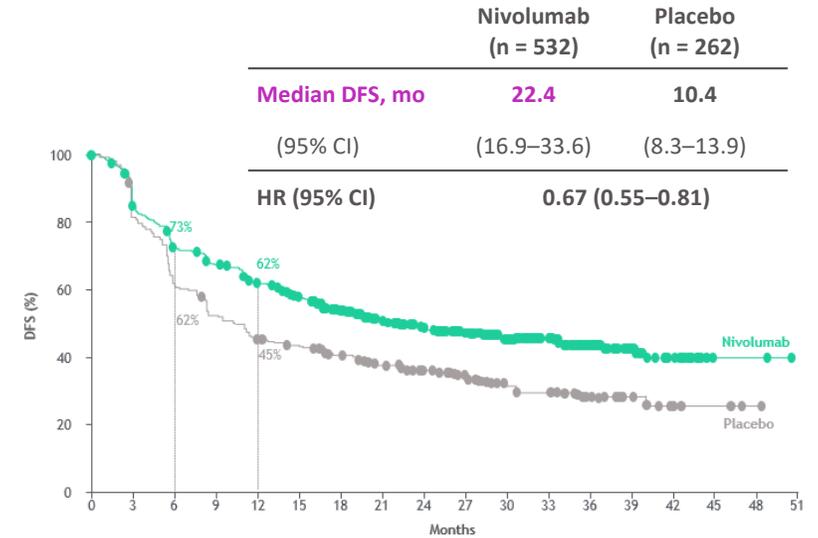


Critère principal :
• SSM

Critères secondaires :
• SG
• Taux de SG à 1, 2 et 3 ans

Tumor location at initial diagnosis	Nivolumab (n=532)	Placebo (n=262)	HR (95% CI)	
Esophagus	462	24.0	8.3	0.61 (0.47-0.78)
Gastroesophageal junction	332	22.4	20.6	0.87 (0.63-1.21)
Histologic type				
Adenocarcinoma	563	19.4	11.1	0.75 (0.59-0.96)
Squamous-cell carcinoma	230	29.7	11.0	0.61 (0.42-0.88)
Tumor-cell PD-L1 expression				
\geq 1%	129	19.7	14.1	0.75 (0.45-1.24)
<1%	570	21.3	11.1	0.73 (0.57-0.92)
Indeterminate or could not be evaluated	95	Not reached	9.5	0.54 (0.27-1.05)

Survie sans maladie



Kelly R et al., NEJM 2021

Kelly R et al., ASCO 2021

Tumor cell PD-L1 expression ^a	\geq 1% (n = 129)	19.7	14.1	0.75	
	< 1% (n = 570)	21.3	11.1	0.73	
	Indeterminate/nomevaluable (n = 95)	Not reached	9.5	0.54	
PD-L1 CPS expression ^{a,b}	\geq 5% (n = 371)	29.4	10.2	0.52	
	< 5% (n = 295)	16.3	11.1	0.89	
	Missing/nomevaluable (n = 128)	Not reached	10.8	0.61	

Immunothérapie dans les cancers de l'œsophage

Etude KEYNOTE-590

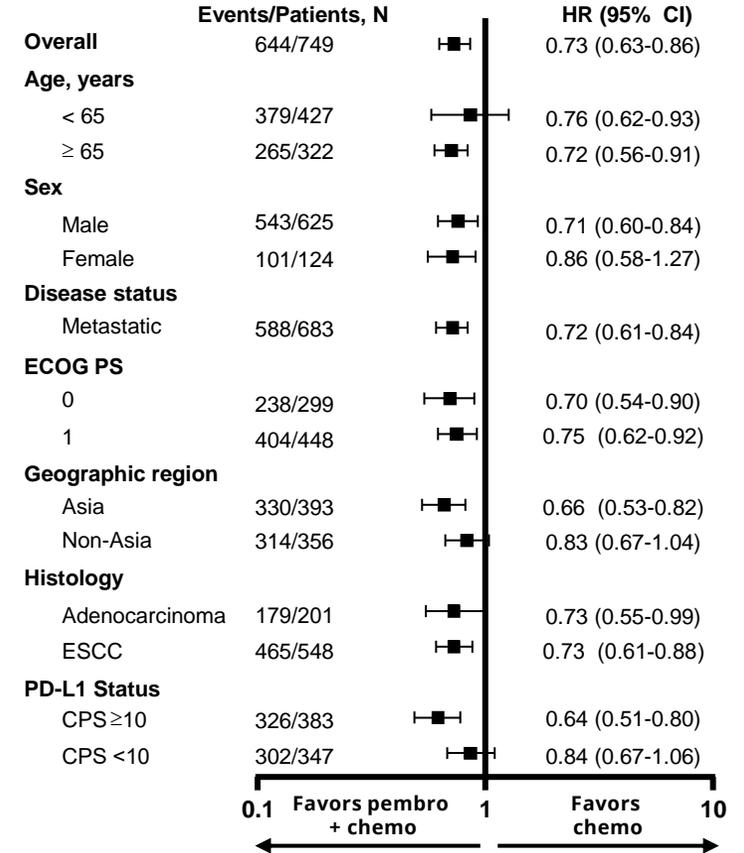
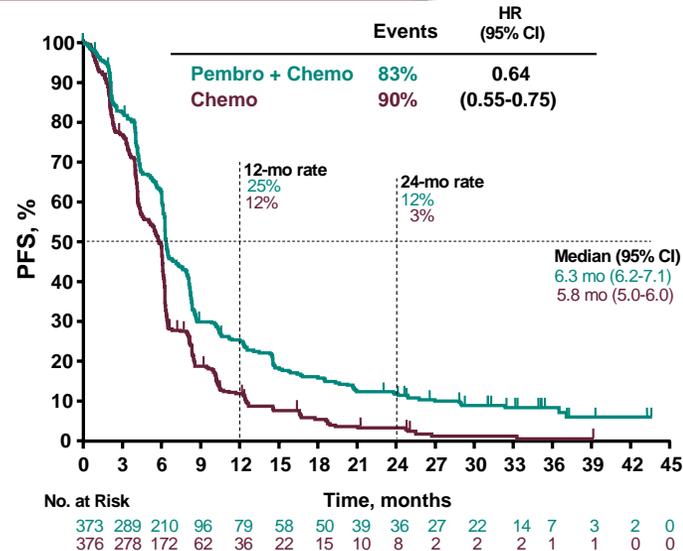
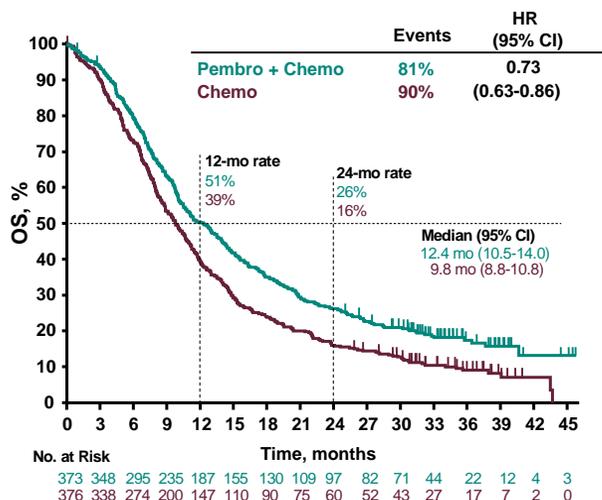
Key Eligibility Criteria

- Locally advanced unresectable or metastatic EAC or ESCC or advanced/metastatic GEJ Siewert type 1 adenocarcinoma
- Treatment naive
- ECOG PS 0 or 1
- Measurable disease (RECIST v1.1)

R
(1:1)

Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for ≤35 cycles
+
Chemotherapy
5-FU 800 mg/m² IV for days 1-5 Q3W for ≤35 cycles
+ Cisplatin 80 mg/m² IV Q3W for ≤6 cycles

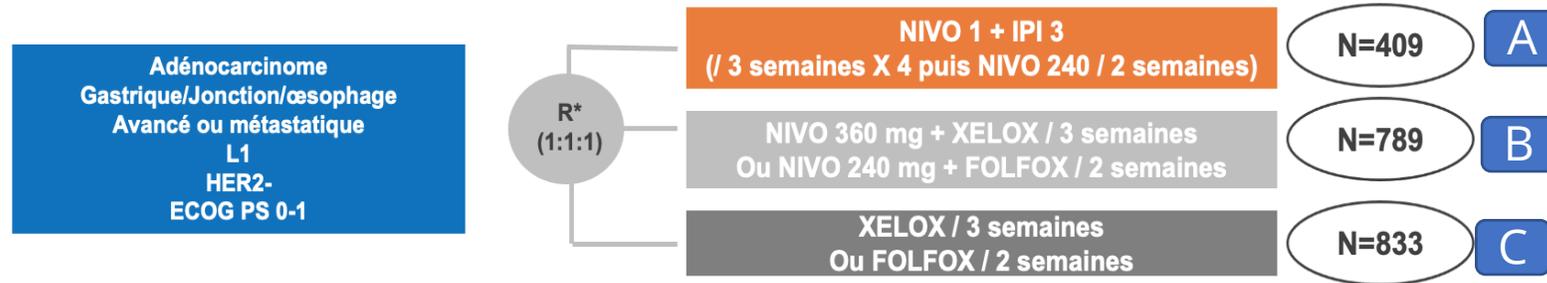
Placebo^a
+
Chemotherapy
5-FU 800 mg/m² IV for days 1-5 Q3W for ≤35 cycles
+ Cisplatin 80 mg/m² IV Q3W for ≤6 cycles



Metges JP et al., ASCO GI 2022

Immunothérapie dans les cancers de l'œsophage

→ Données actualisées de l'étude CheckMate 649 nivolumab + ChT en L1 vs ChT dans l'adénocarcinome avancé de l'estomac ou JGO



- Stratification :

- Expression PD-L1 (>1% vs <1%)
- Région (Asie vs US/Canada vs autre)
- PS ECOG (0 vs 1)
- CT (xelox vs folfox)

- Co-Critères de jugement principal :

- PD-L1 CPS ≥ 5
- Survie globale
- Survie sans progression

- Supériorité de B vs C en SG et SSP dans la population totale et dans la population avec CPS ≥ 5

- Pas de supériorité de A vs C en SG, ni dans la la population totale, ni dans la population avec CPS ≥ 5

Immunothérapie dans les cancers de l'œsophage

Autorisation d'accès précoce octroyée le 24 janvier 2022 à la spécialité **OPDIVO (nivolumab)** du laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB dans l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines ».

Accès précoce nivolumab monothérapie en adjuvant, œsophage ou JGO, sans condition d'expression de PD-L1

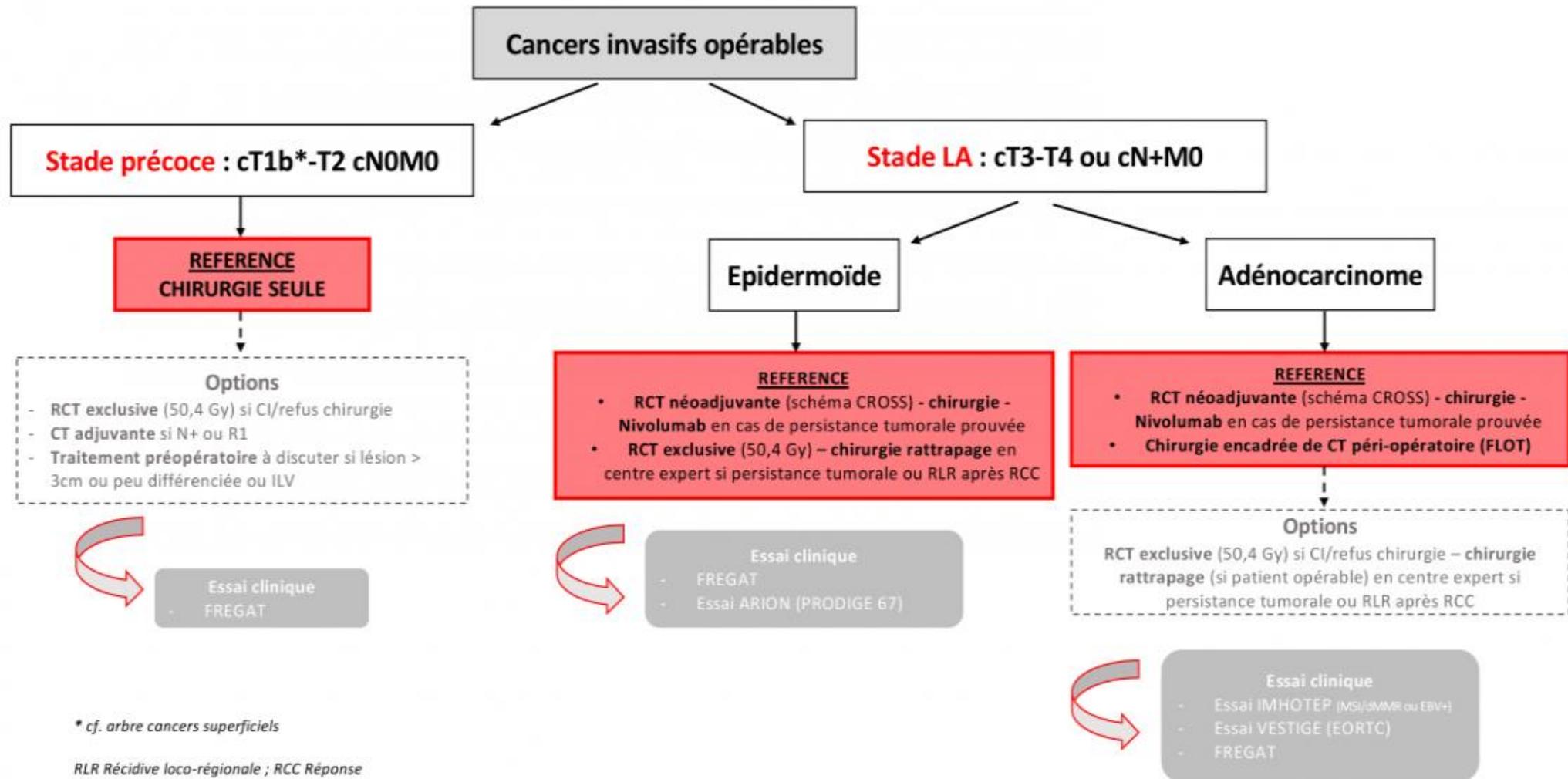
Accès précoce pembrolizumab en association à la ChT, œsophage ou JGO avancé ou métastatique, HER2-avec expression de PD-L1 CPS ≥ 10

Autorisation d'accès précoce octroyée le 30 mars 2022 à la spécialité **KEYTRUDA (pembrolizumab)** dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 ».

Autorisation d'accès précoce octroyée le 17 février 2022 à la spécialité **OPDIVO** du laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB dans l'indication « en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 ».

Accès précoce nivolumab en association à la ChT, œsophage ou JGO avancé ou métastatique, HER2-avec expression de PD-L1 CPS ≥ 5

Immunothérapie dans les cancers de l'œsophage

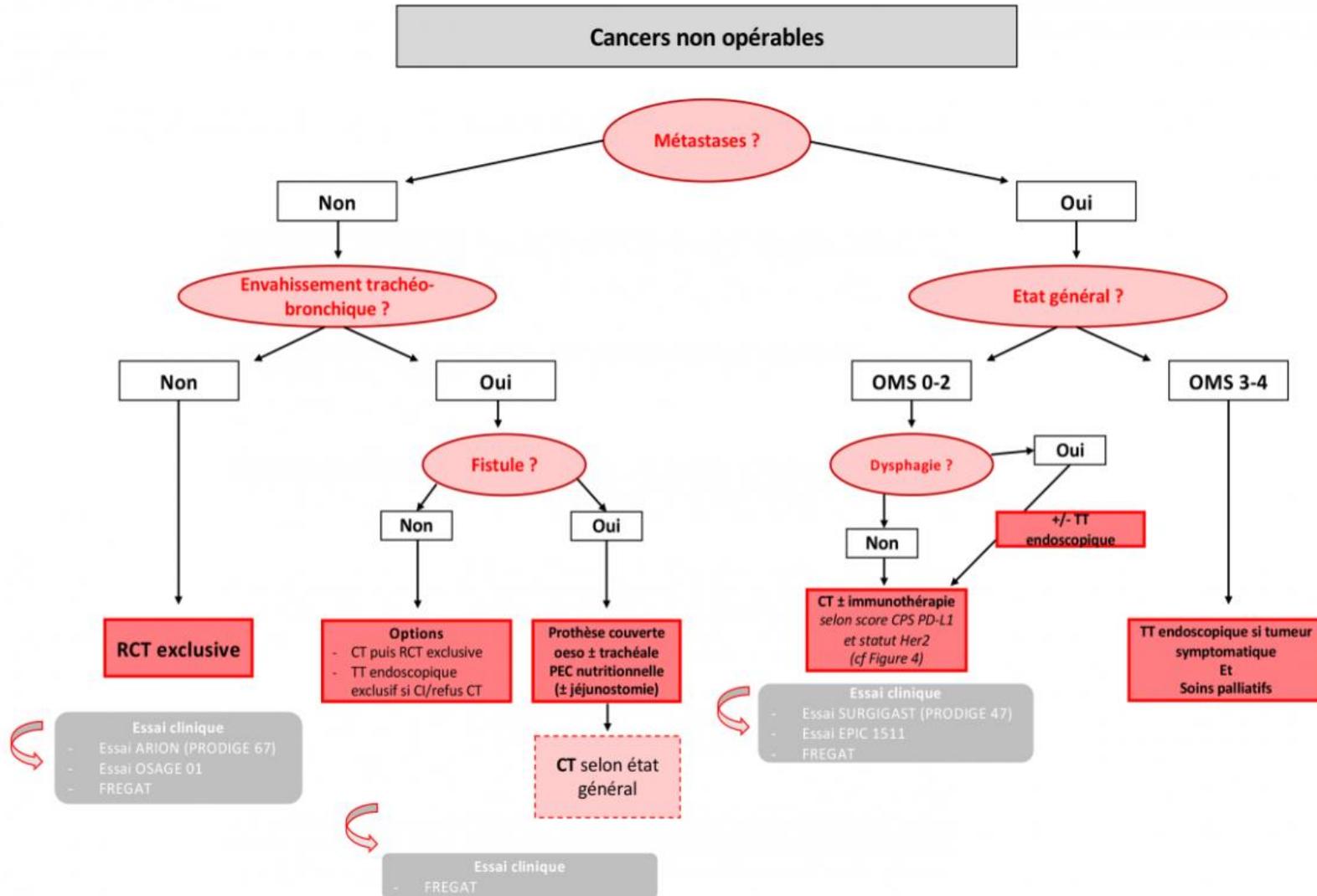


* cf. arbre cancers superficiels

RLR Récidive loco-régionale ; RCC Réponse clinique complète

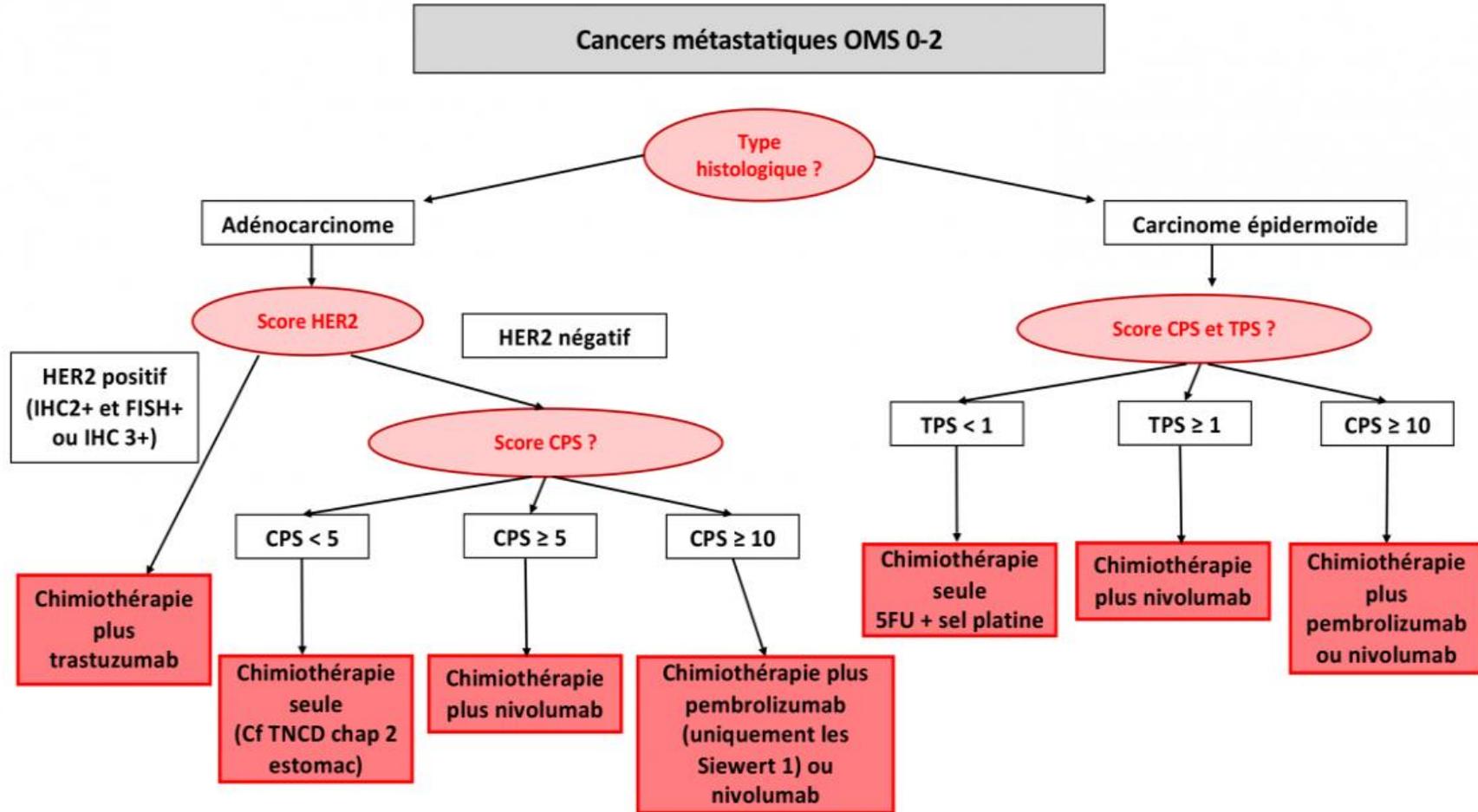
Véziant J et al., TNCD 2022

Immunothérapie dans les cancers de l'œsophage



Véziant J et al., TNCD 2022

Immunothérapie dans les cancers de l'œsophage



Véziant J et al., TNCD 2022

Débat/discussion cancer de l'oesophage

- Que faire quand un patient est non éligible à FLOT? Désescalade de la ChT avec FOLFOX?
Pas de preuves cliniques
- En cas d'adénocarcinome Siewert 1, certains centres choisissent plutôt CROSS pour pouvoir administrer du nivolumab ensuite
- En cas de tumeur T3, la RT peut augmenter le taux de réponse locale
- En cas de résection R1, la RT postopératoire est envisageable
- Le choix du traitement est aussi dépendant de l'équipe chirurgicale : éviter l'excès de morbidité postopératoire
- Les patients avec tumeur MSI/dMMR peuvent être inclus dans l'étude IMHOPTOP
- La présence d'une hernie hiatale est un facteur de risque de résection incomplète
- La chirurgie l'oesophage totalement mini-invasive s'accompagne de plus de complications (sauf pulmonaires). Elle doit être réservée aux chirurgiens experts. Pour les autres, une approche hybride est préférable (mini-invasif pour la partie abdominale mais pas pour la partie thoracique)
- L'immunothérapie n'est pas disponible en 2^e ou 3^e ligne
- Les résultats de SG de CheckMate 577 sont en attente



A propos d'un cas clinique

- Problème de classification / prise en charge des tumeurs de la JGO: Les tumeurs de la JGO avec un épicentre situé à moins de 2cm de la limite proximale gastrique (**Siewert I et II**) sont à considérer comme un **cancer de l'œsophage**. Les tumeurs de la jonction œsogastrique avec un épicentre situé à plus de 2cm de la limite proximale gastrique (**Siewert III**) sont à considérer comme un **cancer gastrique** même si ils atteignent la JGO (TNCD 2022 et AJCC 8^e édition)
- Importance de la prise en charge nutritionnelle, beaucoup de patients sont dénutris (hypercatabolisme tumoral + dysphagie + toxicité du traitement néoadjuvant + terrain...). Importance de la nutrition entérale
- La laparoscopie exploratrice est une option en cas de grosse tumeur pour éliminer une carcinose péritonéale ou des petites métastases hépatiques
- Etudes en cours CT périopératoire vs RCT

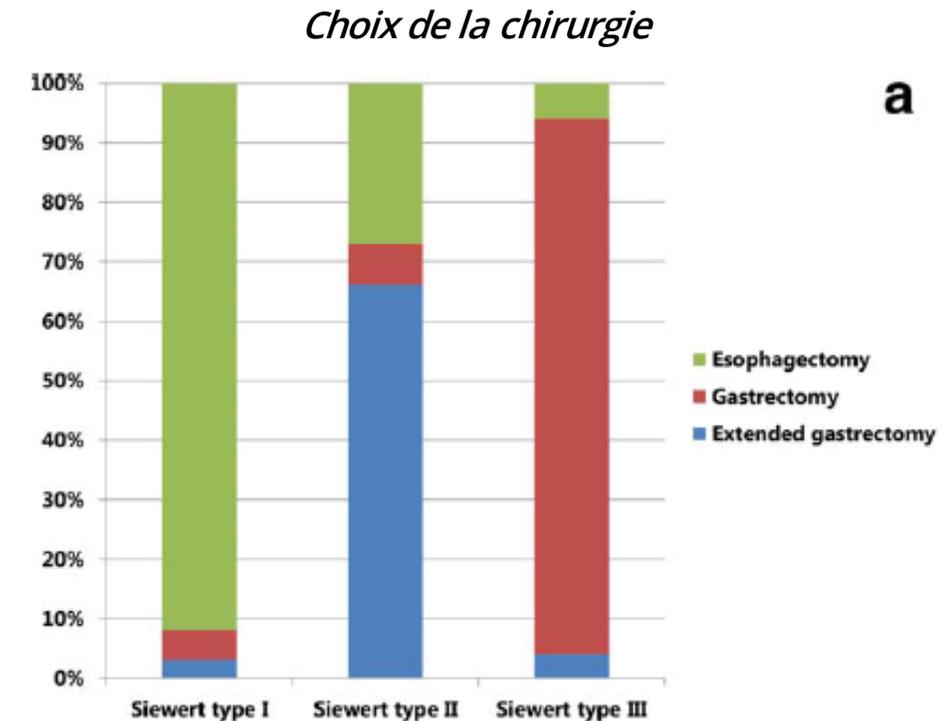
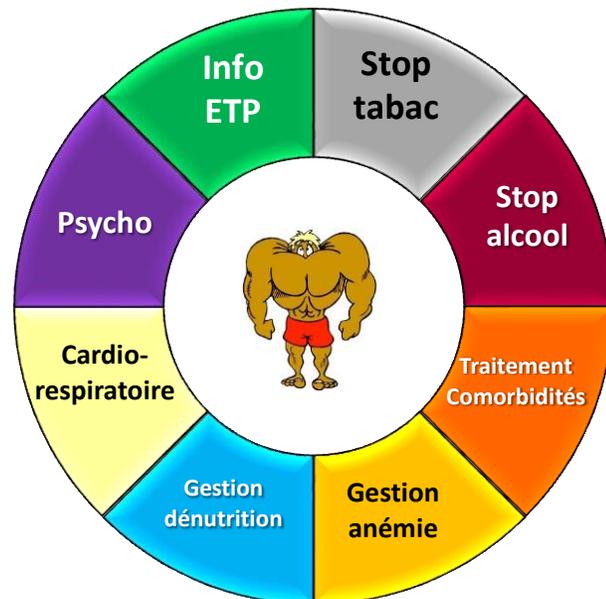
acronym	Tumour location	design	regimen
TOPGEAR	EGJ _{sw2-3} gastric	CTx→surgery→CTx CTx→CRT→surgery→CTx	ECX (amended to FLOT)
ESOPEC	EGJ	CTx→surgery→CTx CRT→surgery	FLOT CROSS
NeoAEGIS	Oeso (adeno.) EGJ	CTx→surgery→CTx CRT→surgery	ECX (amended to FLOT) CROSS
Critics II	EGJ _{sw2-3} gastric	CTx→surgery→CTx CTx→CRT→surgery CRT→surgery	DOC DOC then CROSS CROSS



A propos d'un cas clinique



- **Type de chirurgie** : dépend de la localisation de la tumeur
- **L'oesophagectomie est préférée pour les tumeurs volumineuses**
- **Oesogastrectomie polaire supérieure (OGPS) vs oesogastrectomie totale (OGT) : étude CARDIA en cours** Leer et al., BMC 2020
- **Soins périopératoires : importance de la préhabilitation : étude PREHAB en cours** (Le Roy B et al., BMJ Open 2016)



Haverkamp et al., Dis Esophagus 2017

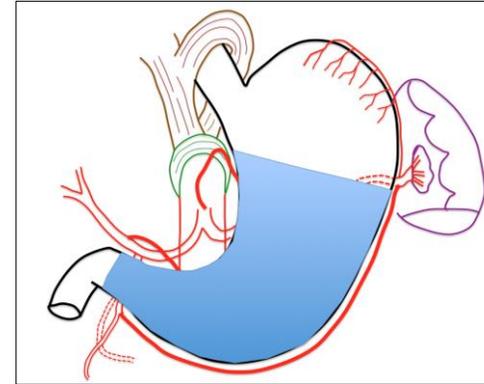


Estomac



- **Deux types de gastrectomie : distale et totale**
- **Trois approches : laparotomie, laparoscopie, robot, les 2 dernières étant mini-invasives**
- **Gastrectomie distale :**
 - Laparoscopie vs laparotomie: plusieurs études rétrospectives et 2 études prospectives randomisées de phase 3 (KLASS-01, Kim W et al., Ann Surg 2016 et JCOG0912, Katai H et al., Gastric Cancer 2017) : résultats similaires ou légers bénéfiques pour la laparotomie (moins de morbidité postopératoire, durée d'hospitalisation plus courte, moins d'abcès intra-abdominaux et de complications pariétales)
 - Laparoscopie vs robot : un essai randomisé (Lu J et al., Ann Surg 2021) : en faveur du robot (moins de morbidité, plus de ganglions N2 enlevés, ChT postopératoire plus précoce)

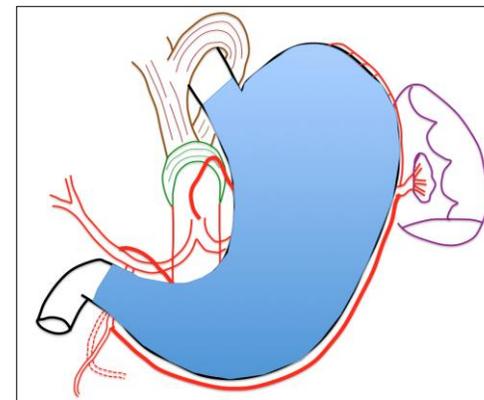
Gastrectomie distale



Etendue exérese

- Du bord droit de la JOG à la terminaison de l'arcade gastro-épiploïque
- Cancer de l'antra, marge 5 cm
- Linite antrale, marge 8 cm

Gastrectomie totale



Etendue exérese

- Du cardia au pylore
- Cancers proximaux et du corps gastrique



→ Gastrectomie totale :

- Etude randomisée LOGICA laparoscopie vs laparotomie (Van Der Veen A et al., J Clin Oncol 2021) : durée opératoire plus longue, même incidence et sévérité des complications, mais moins de perte sanguine, même durée de séjour
- Laparoscopie vs laparotomie après ChT néoadjuvante (étude STOMACH, van der Wielen N et al., Gastric Cancer 2021) : durée opératoire plus longue, pas de différence pour les autres critères
- Laparoscopie vs laparotomie dans les cancers de stade I : étude CLASS-02 (Liu F et al., JAMA Oncol 2020) : durée opératoire plus longue, moins de pertes sanguines
- Robot *versus* laparoscopie cancers stade I-III (Ojima T et al., JAMA Surgery 2021) : pas différences sur aucun critère
- Méta-analyse de 40 études rétrospectives robot vs laparoscopie (Guerrini G et al., Int J Surg 2020)

	Laparoscopie		Robot	
	+	-	+	-
Durée opératoire	220,5 min			267,3 min
Pertes sanguines		115 cc	98,7cc	
Conversion		0.7%	0.5%	
Réopération	1,23%			1,29%
Mortalité	0,3%			0,36%
Durée de séjour		9,29 j	8,67 j	
Reprise transit		3,3 j	3,08 j	
Réalimentation		4,43 j	4,25 j	
Complications globales		13,62%	12,75%	
Fistule anastomotique		1,94%	1,88%	
Complication pancréas		1,28%	0,81%	
Récidive		13,5%	9,9%	
Nombre ganglions		35,1	36,6	

Guerrini G et al., Int J Surg 2020



→ La plupart des études ont été faites en Asie

- Résultats différents dans les pays asiatiques (profil des patients : stades plus précoces, patients plus sélectionnés, peu d'obèses)

→ Recommandations

→ Dans tous les centres

- Laparoscopie : T1-T2N0
- Laparotomie > T2N0

- Dans les centres experts, approche laparoscopique/robotique possible

→ Discussion

- Quand les patients ont eu de l'IO préopératoire, il y a une réaction inflammatoire ++ qui peut modifier la chirurgie (durée plus longue)
- Grosses tumeurs T4 difficiles à opérer en coelioscopie
- PROs : pas d'étude. Pour la pancréatectomie gauche, pas de différence de QdV à 5 ans; pour la chirurgie de l'œsophage pas de différence de QdV à 3 ans. Mais ne pas oublier le critère oncologique
- Les soins postopératoires sont simplifiés après coelioscopie

	Pays occidentaux (Pays-Bas)	Pays asiatiques (Corée, Chine, Japon)
Mortalité à court terme	3,5 – 6,9%	0 – 1,8%
Morbidité	37 – 40%	14 – 24%
Fistule anastomotique	7 – 8%	2 – 6%

Critères de réponse anatomopathologiques après chimiothérapie

→ Détermination de la réponse par le grade de régression tumorale (TRG) histologique

- A priori, meilleure SG en cas de TRG significatif mais débattu pour les cancers œsogastriques

→ Première étape : évaluation macroscopique de la régression

→ Détermination du TRG

- Déterminer si régression complète ou persistance de cellules tumorales résiduelles en quantité variable
- Estimation du ratio entre fibrose et cellules tumorales résiduelles et estimation du % de cellules tumorales résiduelles au niveau du lit tumoral

→ 2 systèmes de classification : Mandard et Becker

- Mandard : Corrélation du TRG avec la DFS; TRG prédicteur indépendant de la DFS en analyse multivariée (TRG1-3 *versus* TRG4-5)
- Becker : Corrélation significative du TRG avec la survie, en plus de la taille de la tumeur et de l'invasion des vaisseaux lymphatiques

	Mandard	Becker
Complete	TRG1 No residual cancer cells	TRG1a Complete regression
Subtotal	TRG2 Rare cancer cells	TRG1b <10% residual cells
Partial	TRG3 Fibrosis outgrowing residual cancer	TRG2 10-50% residual tumor
No regression	TRG4 Residual cancer outgrowing fibrosis TRG5 Absence of regressive change	TRG3 >50% residual tumor

Mandard et al., Cancer 1994; Becker et al., Cancer 2003

Critères de réponse anatomopathologiques après chimiothérapie

→ Limites

- Possibilité de sous-estimer la valeur pronostique du TRG du fait de l'association entre le TRG et le statut pN (facteur pronostique le plus impactant)
- Probabilité plus faible de régression significative pour les carcinomes de type diffus (cellules peu cohésives et cellules en bagues à chaton)
- Variabilité inter et intra observateurs, problème de reproductibilité pour les carcinomes à cellules peu cohésives et limites
- Difficulté à différencier la fibrose induite par le traitement de la fibrose du stroma (carcinome à cellules peu cohésives +++)
- Signification et comparabilité du TRG en fonction des différents protocoles de traitements (FLOT, ICI, anti-HER2)

→ Perspectives : marqueurs pronostiques à évaluer

- ypTN
- TRG dans la tumeur primitive (systèmes de Mandard (?) et de Becker), et dans les ganglions (anti-HER2, ICI)
- Type histologique de la tumeur (utilisation de la sous-classification des carcinomes à cellules peu cohésives)
- Caractérisation du microenvironnement, tant dans la tumeur primaire que dans les ganglions.
- Biomarqueurs moléculaires (dMMR/MSI, etc...)

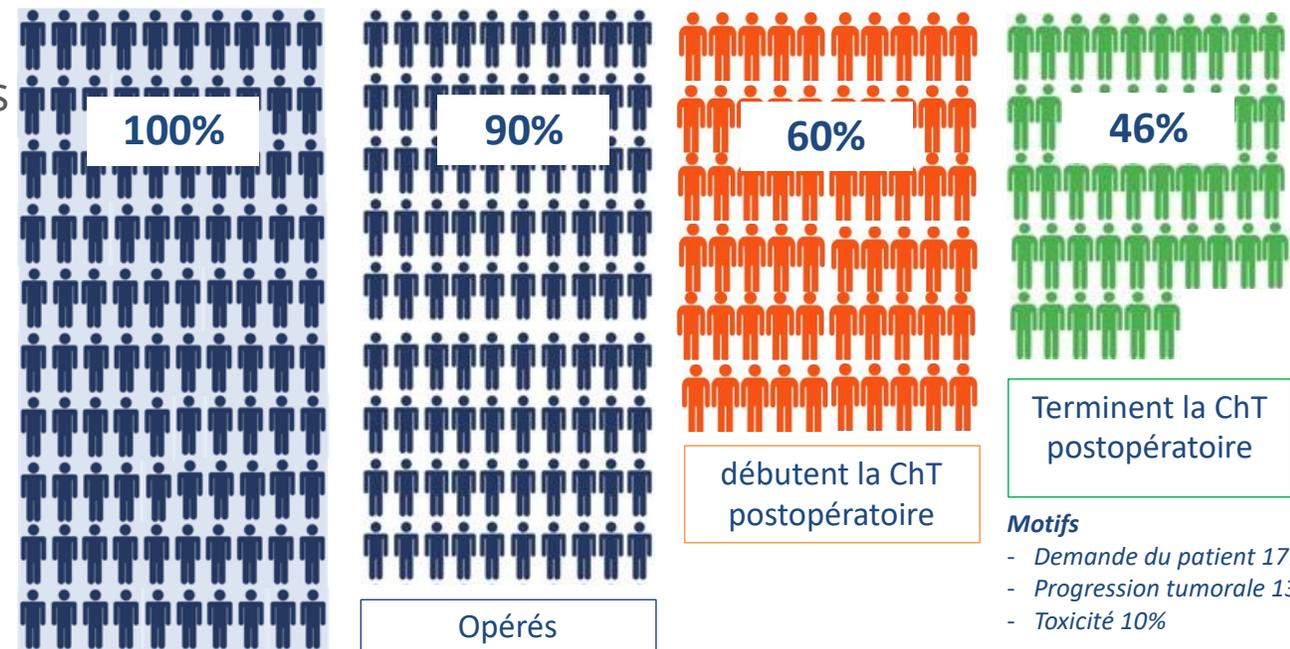
Chimiothérapie périopératoire des adénocarcinomes œsogastriques

→ **Recommandation ESMO : toute tumeur >T1 nécessite un traitement complémentaire après la chirurgie : ChT périopératoire ++ ou ChT adjuvante pour l'estomac** (Lordick et al, Annals Oncol 2022), ChT périopératoire ++ ou RCT préopératoire et nivolumab adjuvant pour l'œsophage (ypT \geq 1 ou N+) (Obermannova et al, Annals Oncol 2022)

→ **Le schéma FLOT périopératoire est le standard** (étude FLOT4, Al Batran et al., Lancet Oncol 2019)

- Prolonge la SG et la SSM
- Efficace dans tous les sous-groupes analysés
- Complications postopératoires 51 %, neutropénie grade $\frac{3}{4}$: 51 %
- ChT postopératoire administrée quelle que soit la réponse tumorale

→ **Mais moins de la moitié des patients reçoivent le schéma complet**

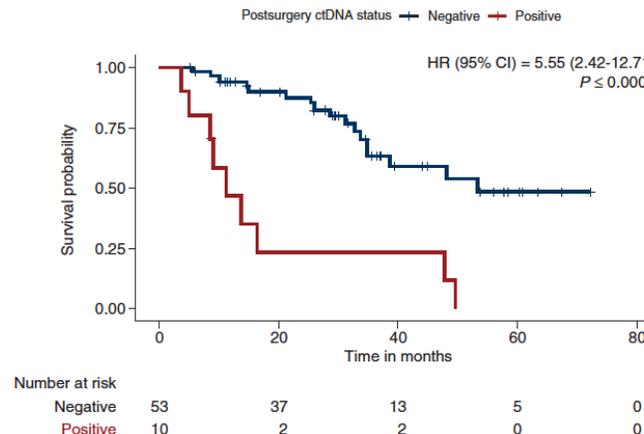


Chimiothérapie périopératoire des adénocarcinomes œsogastriques

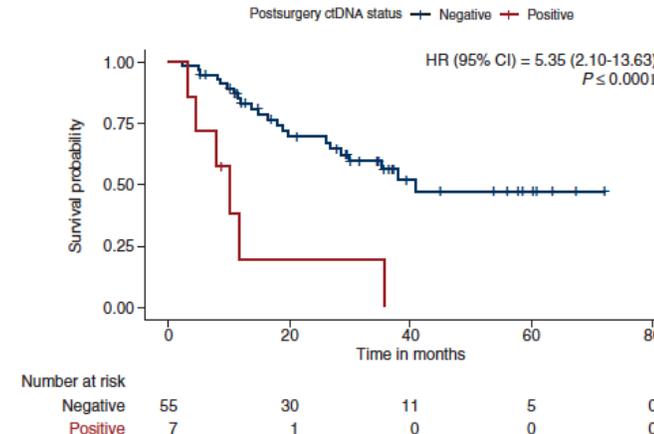
→ Evaluation de la réponse à la ChT préopératoire

- TRG
- Statut ganglionnaire sur la pièce opératoire (ypN) :
 - SG similaire chez les patients cN0→ypN0 et cN+→ypN0. Les patients avec downstaging ont une meilleure survie
 - Dans l'étude MAGIC, présence de métastases ganglionnaires = seul facteur prédictif indépendant de survie (Smyth EC et al, J Clin Oncol 2016)
 - Le statut ganglionnaire pourrait avoir une valeur pronostique supérieure à celle du TRG mais il existe souvent une interaction entre les deux
- Maladie résiduelle minimale (ADNtc) : sensibilité 44-80 %, spécificité 78-100 %. Permet de détecter les récurrences 6-10 mois avant l'imagerie

Survie globale



Survie sans maladie



Chimiothérapie périopératoire des adénocarcinomes œsogastriques

→ ChT postopératoire

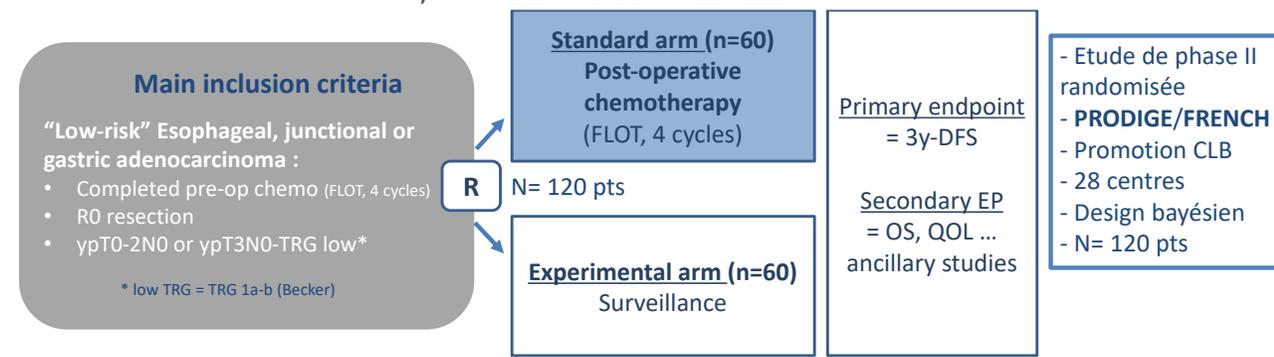
- Amélioration de la SG dans des études rétrospectives
- Impact positif dans une étude randomisée ECF/ECX/EOF/EOX ou FLOT vs observation (Rahmen S et al., Br J Surg 2022) : 62.7 mois (avec CT adj.) vs 50.4 mois (sans CT adj.) (HR=0.84, [95%CI 0.77-0.94] p= 0.001) mais pas de bénéfice si ypN0 ou localisation gastrique vs œsophage ou JGO. Résultats similaires dans une étude française (Voron T et al., JFHOD 2022)

→ Perspectives

- Traitement par IO des non répondeurs: étude EORTC VESTIGE, patients ypN+ (ypN1-3) *et/ou* résection incomplète (R1) après CNA (arrêt des inclusions après analyse intermédiaire négative), et étude TIRAGA-UCGI44 : étude monobras atézolizumab + tiragolumab chez les patients avec ADNtc positif après FLOT néoadjuvant et résection R0
- Surveillance vs ChT adjuvante chez les très bons répondeurs : étude ATTENUATION, soumise PHRC 2022-2023

→ FLOT 4 cycles avant et 4 cycles après chirurgie
 ↑ significativement SG et SSR : standard actuel de traitement

→ La ChT postopératoire est administrée à tous les patients qui peuvent la recevoir mais des biomarqueurs pronostiques doivent aider à personnaliser le traitement



Stratification factors :

- **Primary tumour location** (gastric vs gastro-esophageal junction and lower esophagus)
- **TRG score according to Becker classification** : low (TRG 1a-b) vs high (2-3)
- **Post-operative ctDNA status** (Signatera™) : positive versus negative (blinded to investigators)



- **Quel est le délai possible pour commencer la ChT en postopératoire : idéalement 8 à 12 semaines**
- **Il y a parfois une discordance entre le TRG et la réponse clinique mais ces cas sont rares**
- **Faut-il faire plus de cycles en préopératoire en cas de grosse tumeur? Eventuellement mais il faut éviter que le patient n'arrive trop fatigué à la chirurgie et on ne sait pas si le taux de réponse augmente entre le 4^e et le 6^e cycle**
- **En cas de neuropathie après TNA, on peut faire LV5FU2 en postopératoire**
- **La réponse clinique n'est jamais prise en compte dans les analyses multivariées**
- **Le TRG3 correspond-il à bon ou mauvais répondeur? Entre les 2**

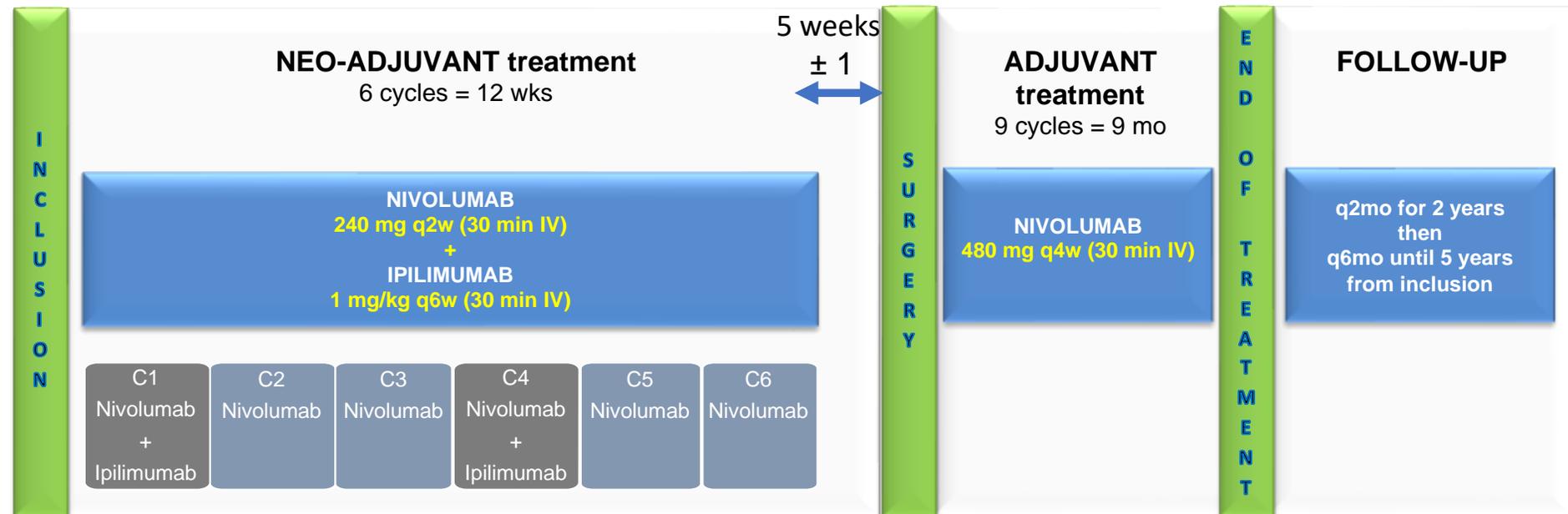
Traitement néoadjuvant des adénocarcinomes œsogastriques MSI/dMMR

→ Historique

- Etude MAGIC : pas de bénéfice (impact délétère?) de la ChT pour les tumeurs MSI opérées (Smith E et al., JAMA Oncol 2017)
- Méta-analyse : bon pronostic des tumeurs MSI, moins bon quand ChT (Pietrantonio F et al., J Clin Oncol 2019)
- Bénéfice de l'IO ajoutée à FLOT en néoadjuvant (Al Batran SE et al., ASCO® 2022, abstr 4003, Chao J, JAMA Oncol 2022)

→ Etude NEONIPIGA

Etude de phase II
Carcinome œsogastrique
T2-4NxM0
MSI/dMMR
Critère principal: taux de pCR



André T et al., J Clin Oncol 2022

Traitement néoadjuvant des adénocarcinomes œsogastriques MSI/dMMR

→ Etude NEONIPIGA

- 39 patients sélectionnés, 32 inclus, 29 opérés, 23 traités par nivolumab adjuvant

TRG Mandard (N=29)	N	%
TRG 1: complete regression/fibrosis with no tumor cells	17	58.6
TRG 2: fibrosis with scattered tumor cells	4	13.8
TRG 3: fibrosis and tumor cells with a dominance of fibrosis	2	6.9
TRG 4: fibrosis & tumor cells with dominance of tumor cells	4	13.8
TRG 5: tumor without evidence of regression	2	6.9
TRG Becker (N=29)		
TRG 1a: complete tumor regression without residual tumor	17	59.6
TRG 1b: < 10% residual tumor per tumor bed	4	13.8
TGR 2: 10% to 50% residual tumor	2	6.9
TRG 3: > 50% residual tumor cells	6	21.7

- Suivi médian de 12 mois: 30 patients en vie sans rechute, 1 patient décédé à J3 postopératoire
- Toxicité postopératoire non négligeable
- Pas de lien clair entre pCR et CPS PD-L1 ni avec syndrome de Lynch

Type de chirurgie (N=29)	N	%
R0	29	100
Oesogastrectomie totale	1	3,5
Gastrectomie totale	7	24
Gastrectomie 4/5	9	31
Lewis-Santy	11	38
Duodéno pancréatectomie	1	3,5

ypT stage (N=32)	
ypT0*	19
ypT1a	1
ypT1b	2
ypT2	2
ypT3	5
unknown**	3
ypN stage (N=32)	
ypN0	23
ypN1	6
unknown**	3

Clavien-Dindo grade, max/patients	
I-II	10 (63)
III-IIIb	4 (25)
IV	1 (6)
V	1 (6)
Overall postoperative complications ^a	21
Fistula	6 (28)
Pancreatitis	2 (10)
Ileus	2 (10)
Pneumonia	2 (10)
Atrial fibrillation	2 (10)
Death	1 (4)
Others	6 (28)

Traitement néoadjuvant des adénocarcinomes œsogastriques MSI/dMMR

→ Etude NEONIPIGA

→ Comment identifier les patients yT0N1?
Scanner et échoendoscopie?

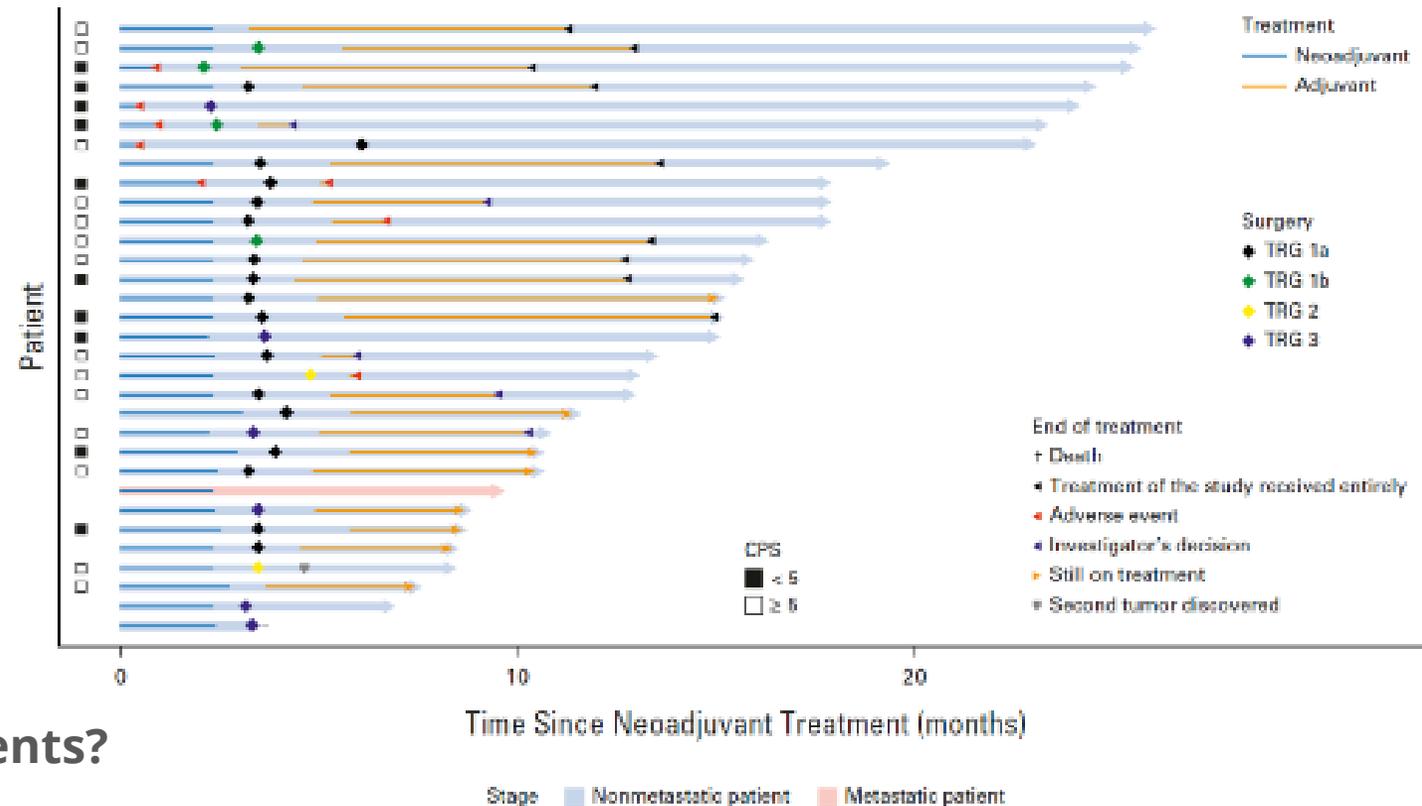
Oui si lésion > 1 cm

→ Pourrait-on ne pas opérer certains patients?

→ Etude DEWI va débuter début
(dostarlimab et watch and wait)

→ En cas de grosse tumeur et N1 >1 cm : FLOX ou essai clinique

→ Surveillance par ADNtc ? Rarement positif



André T et al., J Clin Oncol 2022

Facteurs prédictifs anatomopathologiques de réponse à l'immunothérapie

→ Expression de PD-L1

- On peut déterminer l'expression de PD-1 sur les lymphocytes T CD8+ (clé de la réponse immunitaire), et de PD-L1 sur les cellules tumorales et sur les cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages)
- Calcul de scores

→ Dans le cas du cancer gastrique, les cellules tumorales expriment rarement PD-L1 : prise en compte du CPS

Tumor proportion score TPS

$$\% \text{ PD-L1 expression} = \frac{\# \text{ PD-L1 CT}}{\text{Total} \# \text{ CT viables}} \times 100$$

Combined positive score (CPS)

$$\text{CPS} = \frac{\# \text{ PD-L1 staining cells (CT, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total} \# \text{ CT viable TCs}} \times 100$$

Cellules PD-L1 + groupées dans une petite zone

Faible grossissement
Évaluer la superficie de la zone contenant les cellules positives

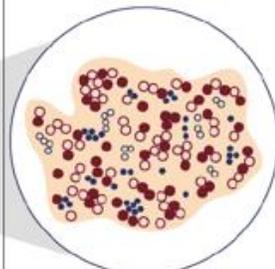
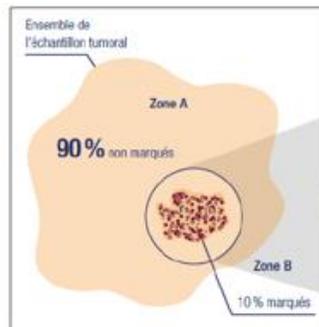


Fort grossissement
Dans cette zone

- Compter le nombre de CT positives
- Déterminer le nombre de CT viables



Positivité globale
Rapporter la positivité à l'ensemble de l'échantillon



- CT négative
- CT positive (quelle que soit son intensité)
- CI négative
- CI positive

$$\text{CPS}_{\text{zone B}} = \frac{80 \text{ cellules PD-L1 positives (CT + CI)}}{100 \text{ CT viables}} \times 100 = 80$$

$$\text{CPS}_{\text{total}} = 80 \times 10\% (\text{zone marquée}) = 8$$

CT : cellules tumorales
CI : cellules immunitaires

Cellules PD-L1 + disséminées

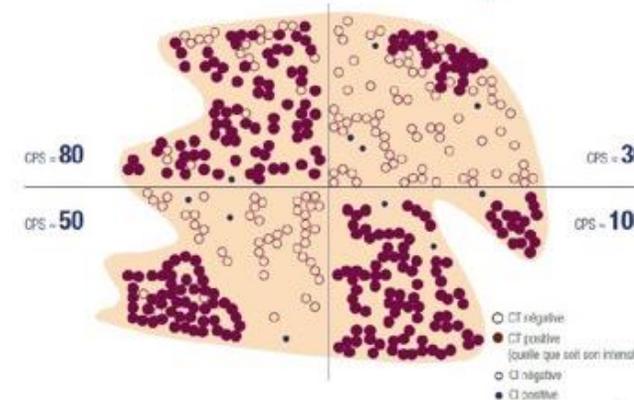
Faible grossissement
Diviser l'échantillon en plusieurs zones de taille égale



Fort grossissement
Déterminer le CPS au sein de chaque zone



Positivité globale
Calculer la moyenne de toutes les zones



$$\text{CPS} = (80 + 30 + 50 + 100) / 4 = 65$$

Facteurs prédictifs anatomopathologiques de réponse à l'immunothérapie

- **Le niveau d'expression de PD-L1 est l'un des critères prédictifs potentiels de la réponse à l'IO.**
Impact prédictif du CPS :
 - CPS \geq 10 : impact maximal dans les carcinomes épidermoïdes en L1 (KEYNOTE-590)
 - CPS \geq 5 : critère d'analyse dans les adénocarcinomes œsogastriques en L1 (CheckMate 649)
- **Nécessité de contrôles qualité**
- **Difficultés d'interprétation** (artéfacts techniques, cellules exclues); **bonne reproductibilité inter-observateur mais examen long et minutieux**
- **Bonne concordance entre clones 22C3 et 28.8**
- **Peu de données sur la concordance entre biopsies et pièce opératoire mais semble faible et hétérogénéité intratumorale**
- **Faible concordance entre tumeur primitive et métastases**
- **Perspectives d'automatisation par intelligence artificielle?**

→ Système mismatch repair (MMR)

- En cas de mutation de l'un des gènes du système, instabilité des séquences répétées en tandem
- Synthèse d'un grand nombre d'ARNm anormaux → augmentation de l'antigénicité → sensibilité à l'IO

MLH1
PMS2

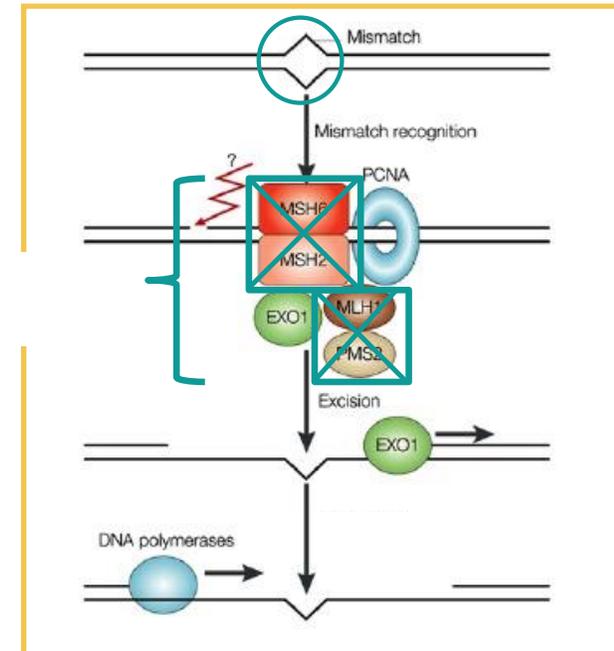
MSH2
MSH6

4 protéines de réparation

→ 2 techniques pour la détermination du statut :

- IHC (réaction antigène-anticorps) : phénotype pMMR ou dMMR
- Biologie moléculaire : Test RER (Replication Error) : phénotype MSS ou MSI

→ Les biomarqueurs peuvent être co-exprimés par une même tumeur : Lequel prioriser?



Instabilité génétique

Facteurs prédictifs anatomopathologiques de réponse à l'immunothérapie

Biomarqueurs théranostiques dans les cancers de l'œsophage, de la jonction œsogastrique et de l'estomac en pratique quotidienne

Stade localisé

**Carcinome épidermoïde de
l'œsophage**

Adénocarcinome JGO
· MSI/MMR (*IHC et/ou BM*)

Adénocarcinome gastrique
· MSI/MMR (*IHC et/ou BM*)

Stade métastatique

**Carcinome épidermoïde de
l'œsophage**
· PDL1 (*IHC*)

Adénocarcinome JGO
· PDL1 (*IHC*)
· HER2 (*IHC et/ou HIS*)
· MSI/MMR (*IHC et/ou BM*)

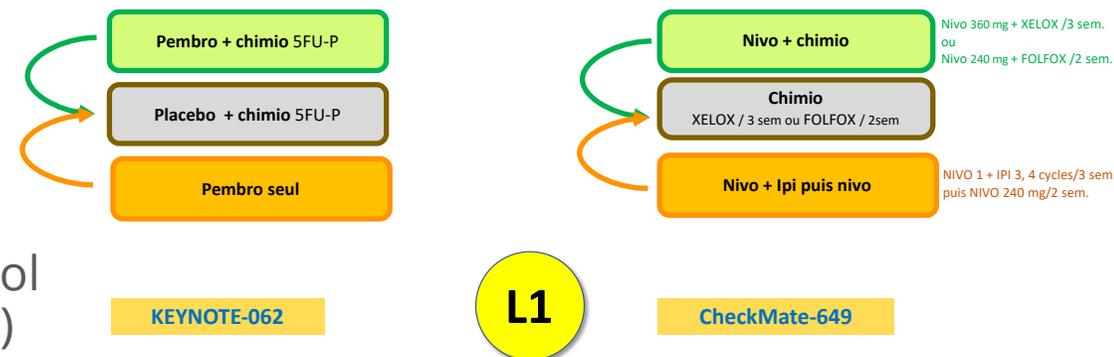
Adénocarcinome gastrique
· PDL1 (*IHC*)
· HER2 (*IHC et/ou HIS*)
· MSI/MMR (*IHC et/ou BM*)
· Claudin 18 (*IHC*)
· FGFR2 (*IHC*)

Et quelque soit le siège, marqueur agnostique en développement: NTRK



Immunothérapie en première ligne métastatique

- En L2 et au-delà, études négatives ou bénéfiques très limités de l'IO (ATTRACTION-02, JAVELIN GASTRIC 300, KEYNOTE-061)
- En L1, études KEYNOTE-062 (Shitara K et al., JAMA Oncol 2020) et CheckMate 649 (Janjigian Y et al., Lancet 2021)
- Etudes ATTRACTION-4 et ORIENT-16 (patients asiatiques)



KEYNOTE-062 : bénéfiques uniquement dans la population dMMR (6,5 % de la population) (pas de bénéfiques même dans la population avec CPS ≥10)

CheckMate 649 : bénéfiques dans la population avec CPS ≥5 (SG et SSP) → AMM et accès précoce
 Mais données actualisées (Shitara K et al. Nature 2022) : pas de bénéfiques dans la population avec CPS < 10, bénéfiques dans la population dMMR et dans tous les sous-groupes pour les patients avec CPS ≥5

Attraction-4	CAPOx ou S1Ox + nivo vs CAPOx ou S1Ox	724	CEso + JOG (11%) Estomac (89%) ADK	PDL1 ≥ 1 : 16%	100%	SG et SSP	Population totale	Négatif	Positif, HR : 0,68
Orient-16	XELOX (puis capé) + Sintilimab vs XELOX (puis capé)	650	JOG (30%) Estomac (70%) ADK	CPS 1 : 84% CPS ≥ 5 : 60%	100%	SG Population globale Population CPS ≥ 5	Population totale	Positif, HR : 0,766	Positif, HR : 0,636
							CPS ≥ 5	Positif, HR : 0,66	Positif, HR : 0,628



Immunothérapie en première ligne métastatique



→ Place de l'IO sans ChT

KEYNOTE-062 : pembrolizumab non inférieur à la ChT (mais croisement des courbes à 12 mois), et mieux toléré; bénéfices plus importants dans la population avec CPS ≥ 10

CheckMate 649 : supériorité non démontrée et pas de bénéfices en termes de tolérance (bénéfices en SG pour la population dMMR, HR : 0,28, IC95%: 0,08 – 0,92)

KEYNOTE-062

Pembro + chimio 5FU-P

Placebo + chimio 5FU-P

Pembro seul

Non infériorité

CheckMate-649

Nivo + chimio

Chimio
XELOX / 3 sem ou FOLFOX / 2sem

Nivo + Ipi puis nivo

Supériorité

Nivo 360 mg + XELOX / 3 sem.
ou
Nivo 240 mg + FOLFOX / 2 sem.

NIVO 1 + IPI 3, 4 cycles/3 sem.
puis NIVO 240 mg/2 sem.

Adénocarcinome œsogastrique HER2-

1^{ère} ligne

• IO anti-PD1 + chimio > chimio

- Impact de l'expression PD-L1 : variable selon études / continents

AMM :

- FOLFOX / XELOX + nivo, si CPS ≥ 5 [Checkmate 649]
- FUP + pembro, JGO Siewert 1 – bas œsophage, si CPS ≥ 10 [Keynote 590]

Adénocarcinome œsogastrique HER2-

1^{ère} ligne

- IO seule anti-PD1 +/- anti-CTLA4 : non inférieure ou non supérieure sauf pour les dMMR (mais meilleure tolérance pour pembro seul)

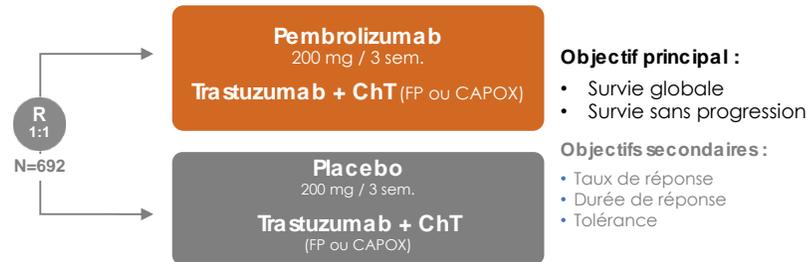
Pas d'accès

Immunothérapie en première ligne métastatique

→ Adénocarcinomes œsogastriques HER2+

KEYNOTE-811

Phase III internationale
1^{ère} ligne

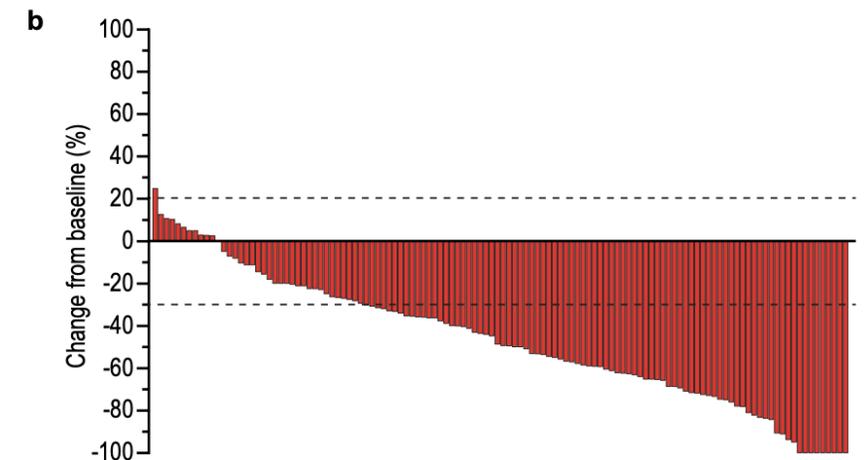
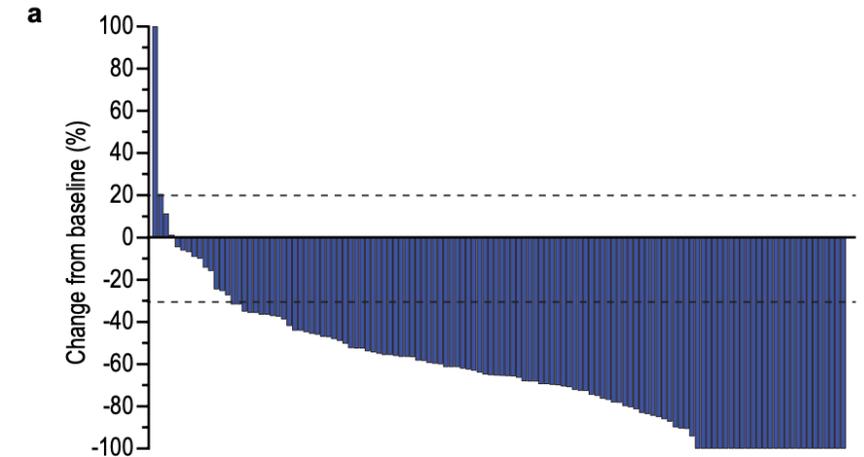


1^{ère} analyse intermédiaire préséparée
(taux de réponse chez 260 patients avec suivi ≥ 8,5 mois)

Population d'efficacité:
- 133 bras pembrolizumab
- 131 bras placebo

TRO : 74,4 % (pembrolizumab) vs 51,9 % (placebo)
Poursuite de l'étude

- En cas de tumeur HER2+ et CPS ≥ 5, privilégier pour le moment ChT + anti-HER2
- Sites sanctuaires pour l'IO : faut-il faire systématiquement une IRM cérébrale? Elle n'est pas demandée dans les études, il n'est pas recommandé de la faire de façon systématique en pratique courante



Janjigian Y et al. Nature 2021

Ciblage HER2 dans les cancers de l'estomac

- **Amplification / surexpression de HER2 dans 12-20 % des cancers de l'estomac** (plus fréquente dans le sous-type intestinal vs diffus et dans l'adénocarcinome de la JGO).
HER2 peut s'activer en l'absence de ligand
- **AMM pour le trastuzumab après les résultats de l'étude ToGA** (Bang Y-J et al., Lancet 2010)
 - Pas d'autres anti-HER2 avec AMM ni en L1 ni en L2 (environ 50 % des patients perdent HER2+ à progression)

1L				2L									
Study Name		JACOB ¹		LOGiC ²		Study Name		T-ACT (Japan) ¹		GATSBY ²		TyTAN (Asia) ³	
Drug	Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy (n=388)	Placebo + trastuzumab + chemotherapy (n=392)	Lapatinib + capecitabine + oxaliplatin (n=272)	Placebo + capecitabine + oxaliplatin (n=273)	Drug	Trastuzumab + paclitaxel (n=45)	Paclitaxel (n=46)	Trastuzumab emtansine (n=228)	Taxane (n=117)	Lapatinib + paclitaxel (n=132)	Paclitaxel (n=129)		
mPFS	8.5 months vs 7.0 months		6.0 months vs 5.4 months		mPFS	3.7 months vs 3.2 months		2.7 months vs 2.9 months		5.5 months vs 4.4 months			
Gain in OS	3.3 months; not significant (P=0.057)		1.7 months, not significant (P=0.3492)		Gain in OS	0.2 months; not significant (P=0.20)		-0.7 months; not significant (P=0.86)		2.1 months; not significant (P=0.1044)			
mOS	17.5 months vs 14.2 months		12.2 months vs 10.5 months		mOS	10.2 months vs 10.0 months		7.9 months vs 8.6 months		11.0 months vs 8.9 months			
AEs	SAEs occurred in 45% of patients in pertuzumab group vs 39% of patients in control group. Most common Grade 3-5 AEs were neutropenia, anemia, and diarrhea		SAEs occurred in 27% of patients with lapatinib vs 19% with placebo. Most common AEs in both arms were diarrhea, nausea, vomiting, and decreased appetite, with diarrhea being increased with lapatinib		AEs	Safety was comparable between arms; anorexia was more common with trastuzumab		Lower incidence of Grade ≥3 AEs in T-DM1 group than in taxane group (60% vs 70%). Similar incidences of SAEs (29% vs 28%)		Diarrhea, alopecia, and neutropenia were most common with lapatinib; alopecia, neutropenia, and leukopenia were most common with paclitaxel alone. More nonfatal serious AEs occurred with lapatinib (26%) than paclitaxel alone (15%)			

Ciblage HER2 dans les cancers de l'estomac

- **Analyse intermédiaire de l'étude KEYNOTE-811 : augmentation du taux de réponse dans le bras pembrolizumab (AMM aux Etats-Unis). Résultats finaux en attente**
- **Anticorps drogue-conjugué (ADC) trastuzumab déruxtécan (T-DXd) : AMM aux Etats-Unis (L2) et au Japon (L3) après les résultats de l'étude DESTINY GASTRIC 01 (Shitara K et al, NEJM 2020)**
- **Toxicité du T-DXd = digestive, hématologique et pneumopathies interstitielles**

Ciblage HER2 dans les cancers de l'estomac

→ Etude DESTINY GASTRIC 02

Key eligibility criteria¹

- Pathologically documented, unresectable or metastatic gastric or GEJ cancer
- Centrally confirmed HER2 positive disease (defined as IHC3+ or IHC2+/ISH+) on biopsy after progression on first-line trastuzumab-containing regimen
- ECOG PS 0 or 1



**T-DXd¹
6.4 mg/kg Q3W
N=79^a**



Primary endpoint¹

- Confirmed ORR by ICR

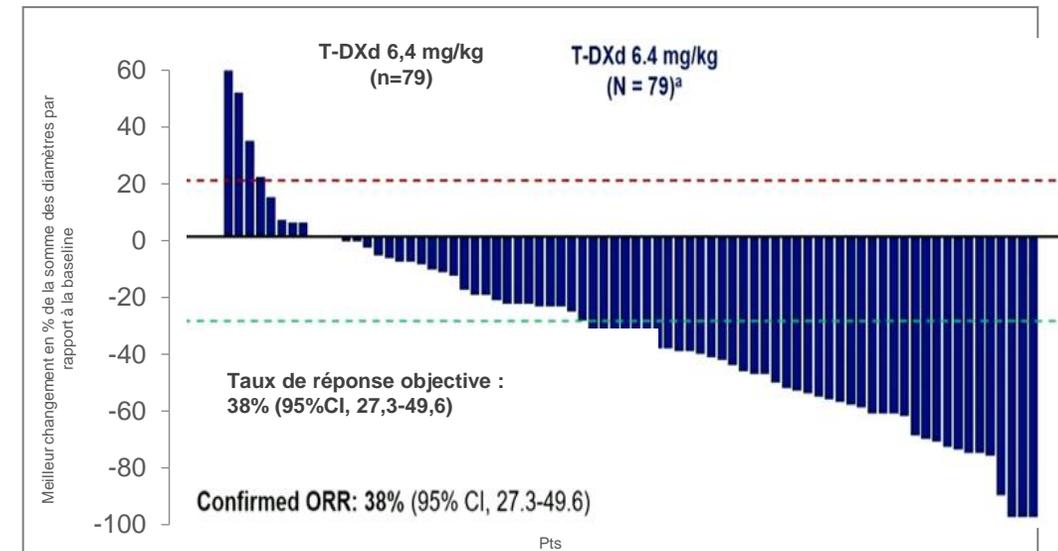
Secondary endpoints^{1,b}

- PFS by ICR
- OS
- DOR by ICR
- Safety and tolerability

E. Van Cutsem et al., ESMO® 2021, abstr LBA55

→ Etude en cours DESTINY GASTRIC04

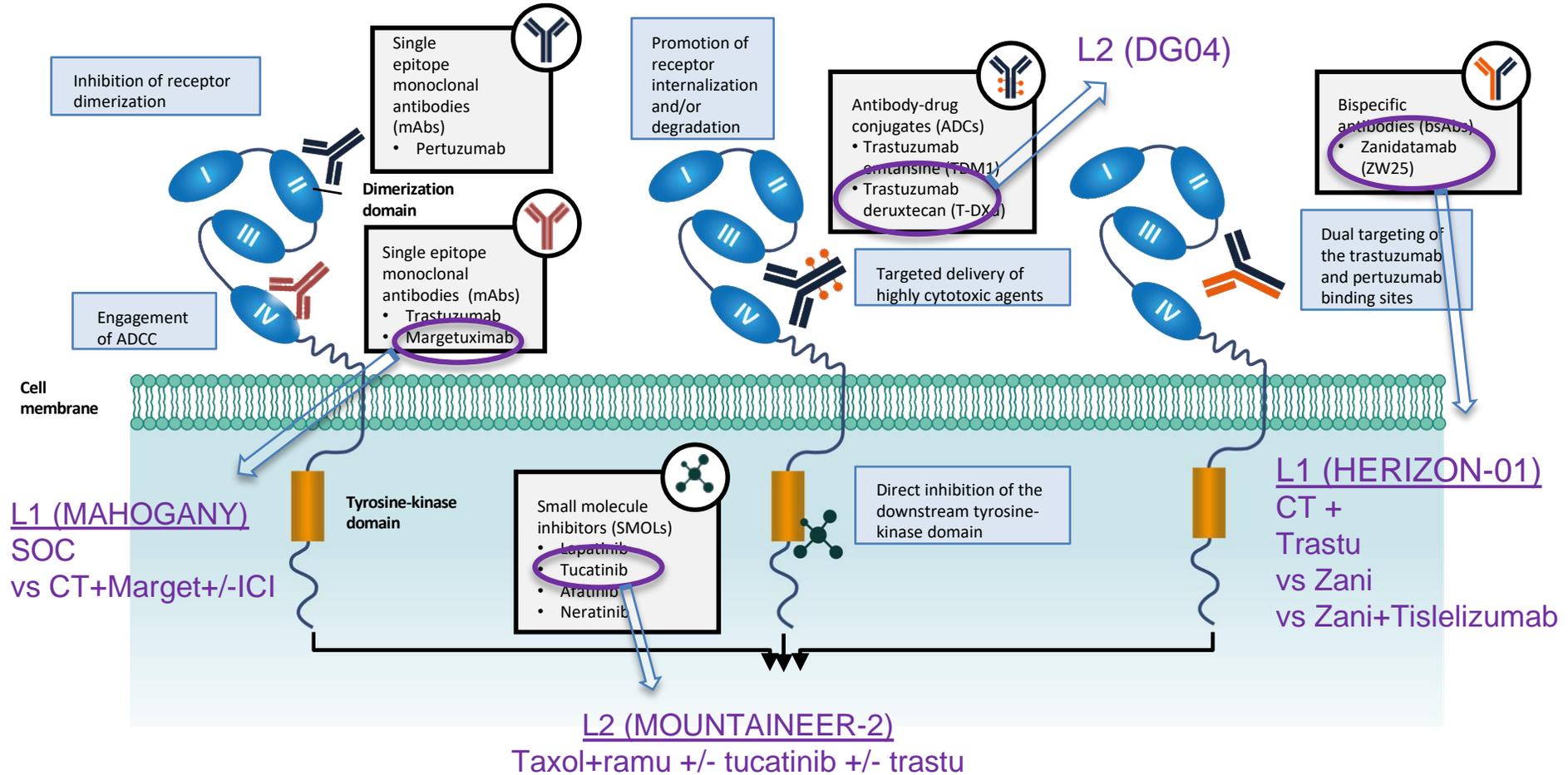
- Etude de phase III
- Cancer estomac ou JGO avancé, ayant progressé sous ou après trastuzumab, HER2 IHC3+ ou IHC2+/ISH+
- T-DXd vs ramucirumab + paclitaxel
- Critère principal : SG



Accès précoce en France
depuis mars 2022

Ciblage HER2 dans les cancers de l'estomac

Essais randomisés de phase III en cours

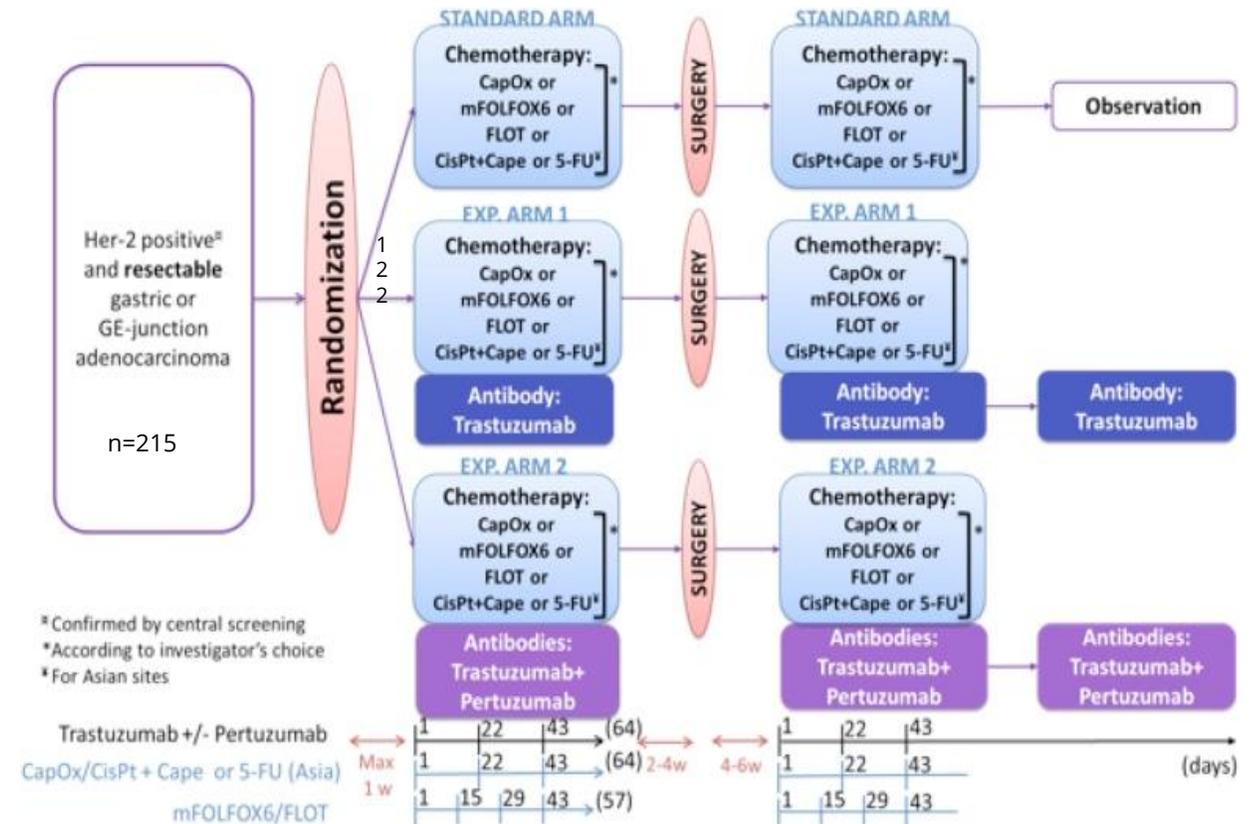


Ciblage HER2 dans les cancers de l'estomac

→ Cancers localisés

- Etude RTOG, RCT (50,4 Gy + carboplatine/paclitaxel) + trastuzumab vs RCT négative en SG et SSP (H. Safran, et al., ASCO® 2020, abstr 4500)
- Etude PETRARCA FLOT périopératoire vs FLOT + trastuzumab périopératoire interrompue après les résultats négatifs de l'étude JACOB
- Essai en cours : INNOVATION

Etude INNOVATION





Autres cibles thérapeutiques dans les cancers de l'estomac métastatiques

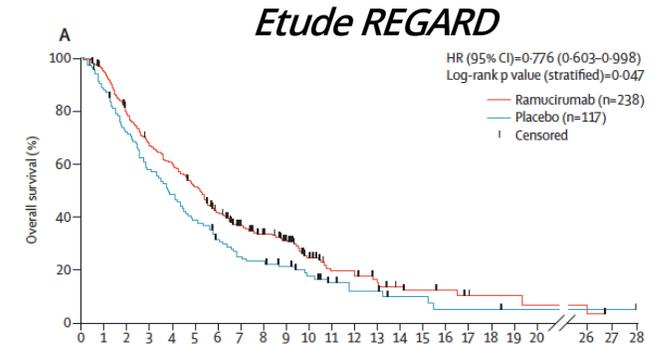
- **Etudes négatives pour anti-VEGF, anti EGFR, anti-MET/HGF**
- **Ramucirumab en L2 : 2 études de phase III positives : REGARD (Fuchs et al. Lancet 2013 et RAINBOW (Wilke et al. Lancet Oncol 2014) : AMM mais pas de remboursement en France**

- **Voie FGFR : 4 récepteurs à activité tyrosine kinase. Amplifications de FGFR2 dans 2 à 9 % des cas de cancers gastriques mais surexpression de la protéine FGFR2 en IHC : 30 à 60 %**

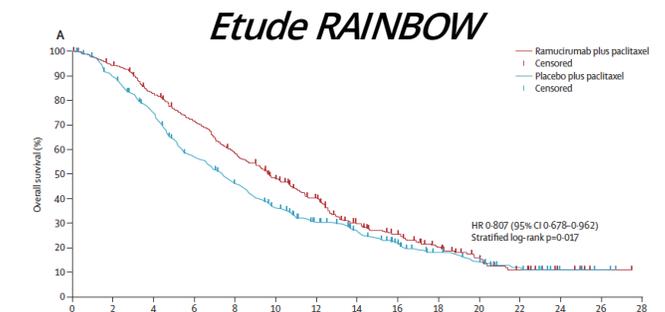


Nouvelle voie thérapeutique ?

- **Bémarituzumab : Ac IgG1 humanisé ciblant FGFR2b, évalué dans l'étude FIGHT**



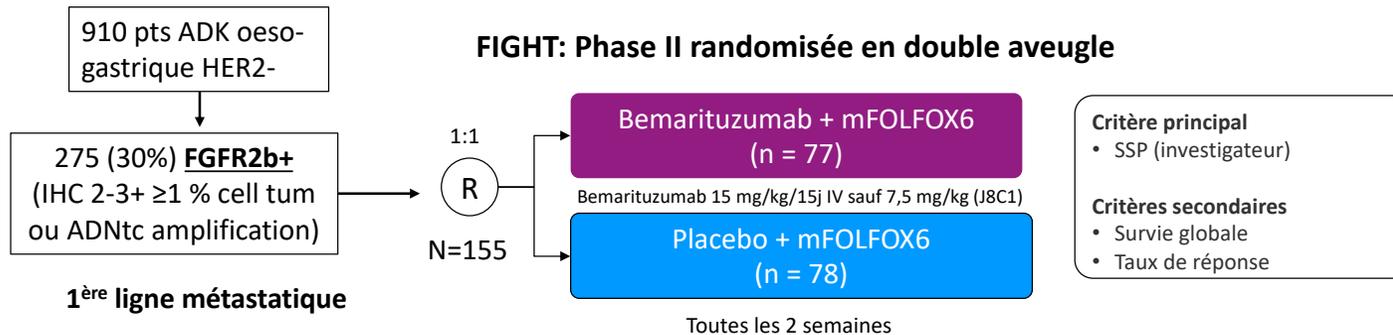
	Ramu	Placebo	p
SSP médiane (mois)	2,1	1,3	<0.0001
Tx de contrôle (%)	49	23	<0.0001



	Ramu	Placebo	p
SSP médiane (mois)	4,4	2,8	<0.0001
Tx de contrôle (%)	28	16	0,0001

Autres cibles thérapeutiques dans les cancers de l'estomac métastatiques

→ Etude FIGHT



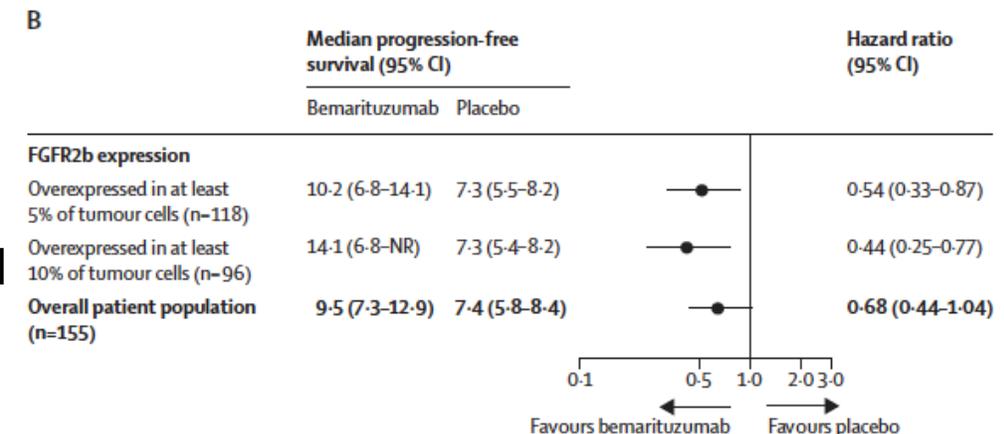
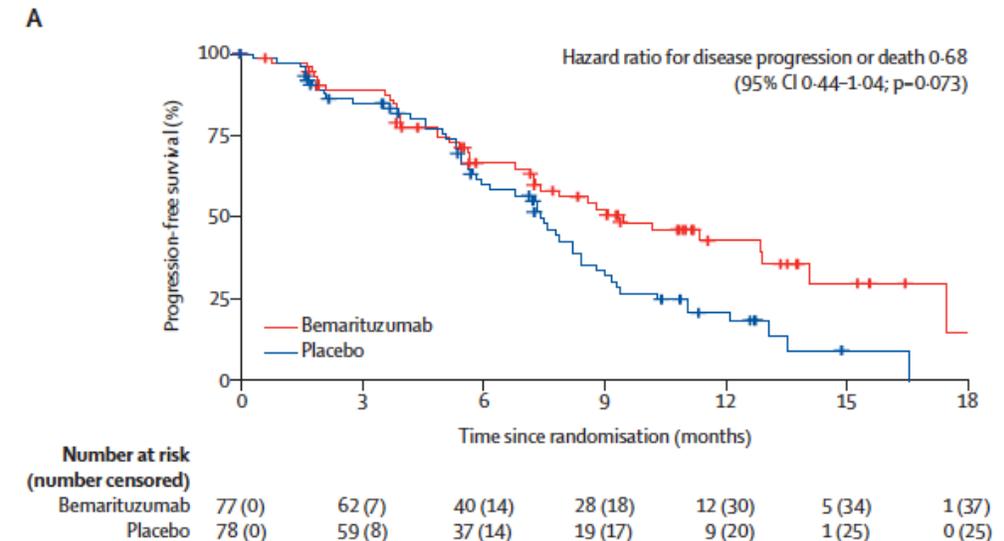
	Bema + mFOLFOX6	Placebo + mFOLFOX6
Taux de réponse objective	47%	33%
Durée de réponse médiane	12,2 mois	7,1 mois

SG : NA vs 12,9 mois, HR 0,58, IC95% : 0,35-0,95, p=0,027

Tolérance : Els G≥3 chez 83 % des patients du bras expérimental (stomatites, toxicité ophtalmologique). 34 % d'arrêts pour toxicité

Wainberg et al. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1430-40

Essai randomisé de phase III en cours : FORTITUDE-101



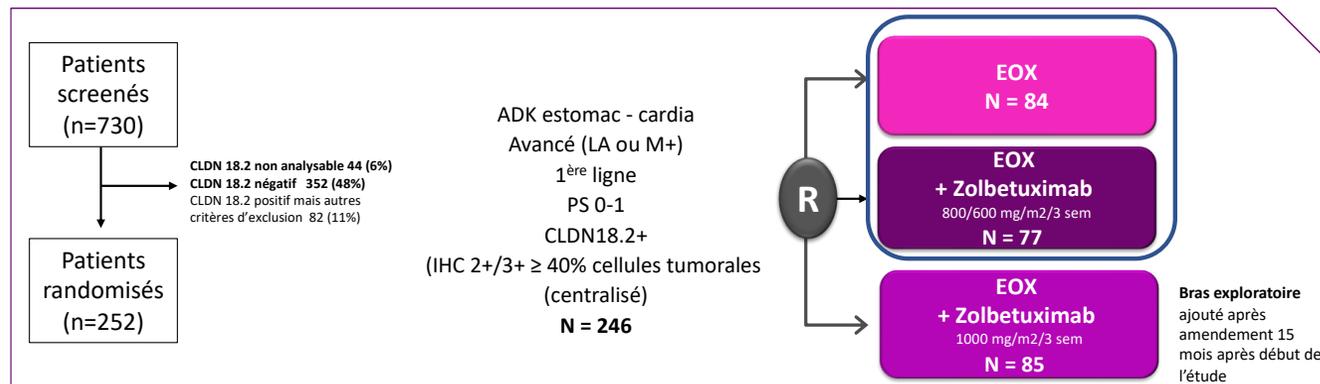
Autres cibles thérapeutiques dans les cancers de l'estomac métastatiques

→ Claudin 18.2

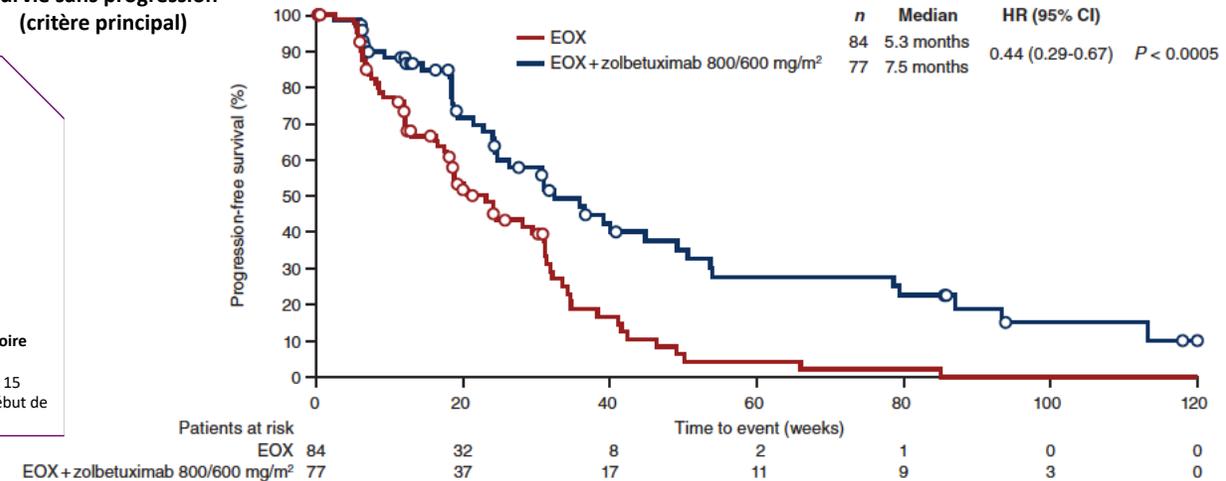
→ Protéine de la famille des claudines : composant majeur des jonctions serrées intercellulaires

→ **Zolbétuximab** : anticorps chimérique IgG1, fortement spécifique de CLDN18-2

Etude FAST : essai de phase II randomisé en L1



Survie sans progression (critère principal)



SG : 13,0 vs 8,3 mois, HR 0,55, IC95% : 0,39-0,77, p<0,0005
Bénéfices uniquement chez les patients avec surexpression de claudin 18.2 dans ≥ 70 % des cellules tumorales

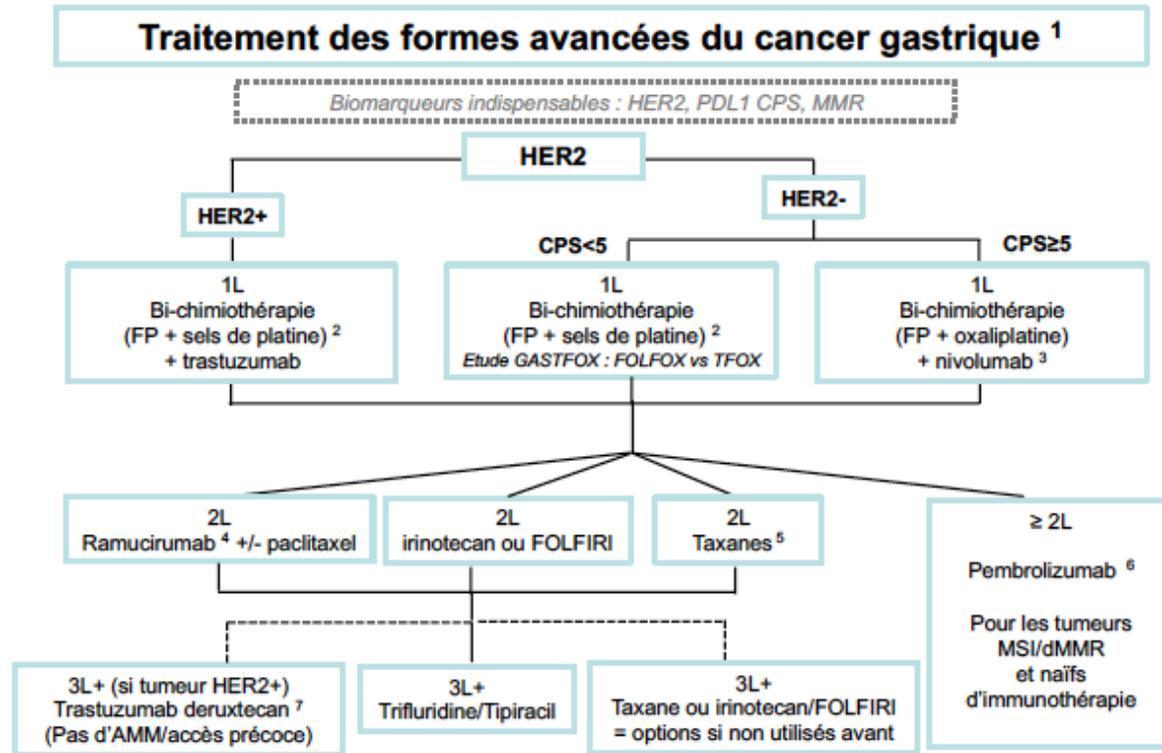
Sahin et al. Ann Oncol 2021

	EOX	EOX + zolbétuximab
Taux de réponse objective	25%	39%
-réponse complète	3%	10%
Taux de contrôle	76%	83%

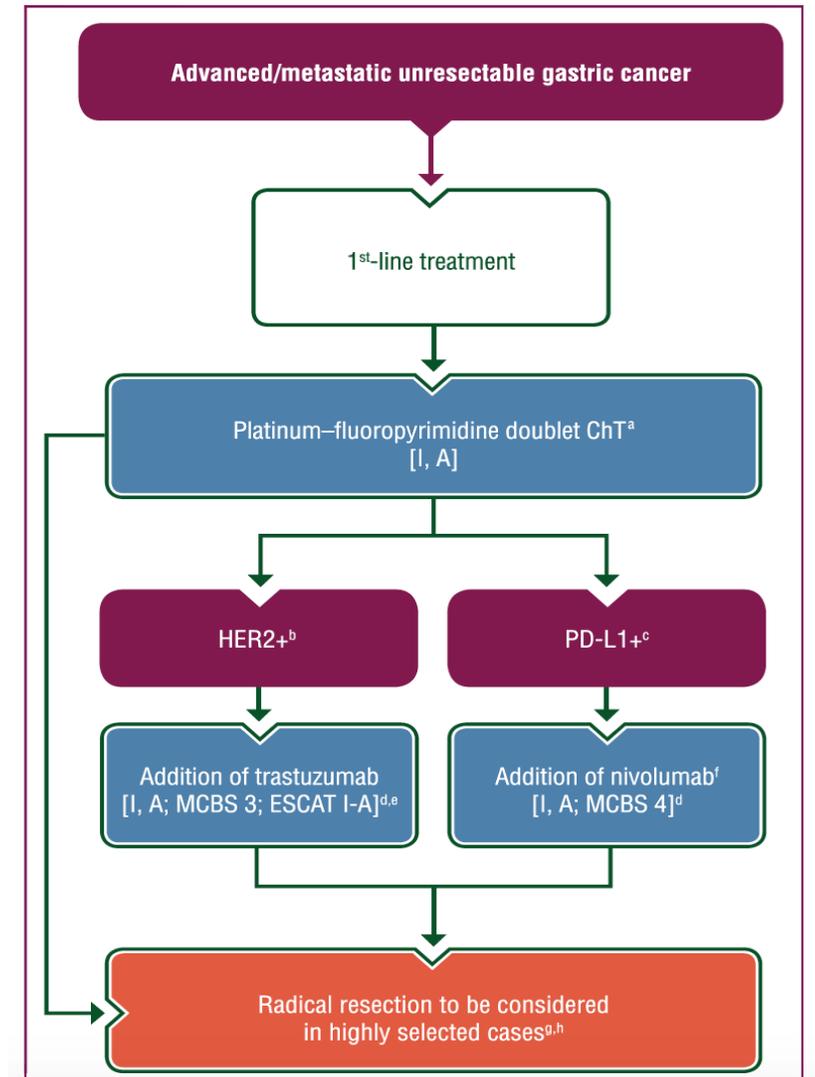
Autres cibles thérapeutiques dans les cancers de l'estomac métastatiques

- **Zolbétuximab : thérapie ciblée très prometteuse au vue de l'efficacité antitumorale et de la bonne tolérance, mais bras contrôle « faible »** (SG 8 mois vs 11 mois dans essai REAL-2 et REAL-3)
 - Les bras contrôle sans IO sont-ils pertinents?
- **Effet pronostique de CLDN 18.2?**
- **Bénéfices à confirmer en phase III**
 - Essai SPOTLIGHT : mFOLFOX6 + zolbétuximab vs mFOLFOX6 + placebo en L1 (NCT03504397)
 - Essai GLOW : XELOX + zolbétuximab vs XELOX + placebo en L1 (NCT03653507)

Recommandations 2022 : TNCD et ESMO



1. En cas de maladie oligo-métastatique résectable : discuter chirurgie si maladie bien contrôlée après chimiothérapie (étude SURGIGAST)
2. FP, fluoropyrimidine (5FU ou xeloda) + sels de platine (cisplatine ou oxaliplatine)
3. Nivolumab : ce médicament a une AMM avec accès précoce octroyé par l'HAS en février 2022
4. Ramucirumab : ce médicament a une AMM mais n'est pas remboursé en France
5. Taxanes : paclitaxel ou docetaxel
6. Pembrolizumab : ce médicament a une AMM pour les tumeurs MSI/dMMR à partir de L2 mais pas de remboursement en France
7. Trastuzumab-deruxtecan : Pas d'AMM mais accès précoce octroyé par l'HAS en juillet 2022





Pancréas



Cancers du pancréas non métastatiques : généralités

→ 3 catégories NCCN

- Résécable R0 : pas de métastases, pas d'atteinte artérielle, VMS-tronc porte sans déformation
- Borderline (non résécable R0) : pas de métastases, atteinte VMS-tronc porte reconstructible, atteinte AMS $<180^\circ$
- Localement avancé (LA) : atteinte AMS $>180^\circ$, atteinte tronc cœliaque, thrombose VMS ou tronc porte, atteinte veine cave ou aorte
- Distinction parfois difficile en préopératoire.....

→ Objectifs du traitement néoadjuvant (TNA) : augmentation des résections R0 et downstaging sur T et sur N

- Modalités de TNA : ChT, RT ou RCT

→ Dans beaucoup d'études, mélange de tumeurs résécables et borderline + évaluation de différents traitements : interprétation difficile

→ Nécessité de résection par un chirurgien expert (contact avec les vaisseaux)

→ ADCP résécable : l'impact d'un TNA sur la survie n'est pas démontré. Dans plusieurs méta-analyses, \uparrow du taux de résection R0, \downarrow du nombre de N+ et \uparrow de la survie variable. Mais faible niveau de preuve des études

→ Dans le TNCD, pas de TNA en dehors d'un essai clinique (Neuzillet C et al., Dig Liver Dis 2018)

Cancers résécables/borderline : chimiothérapie néoadjuvante

→ Etudes récentes

- SWOG S1505
- NEONAX
- PANACHE01/PRODIGE 48

	SWOG		NEONAX		PANACHE01		
	FOLFIRINOX m NAT (n=55)	Gem- NabP NAT (n=47)	Gem- NabP NAT n=59	Gem-NabP post op n=59	FOLFIRINOX m NAT (n=70)	FOLFOXm NAT (n=50)	Chir première (n=26)
CT préop complète	53 (96%)	45 (96%)	53 (90%)		62 (88%)	42 (84%)	
Résection chirurgicale	40 (73%)	40 (85%)	41 (70%)	46 (78%)	52 (74%)	34 (68%)	21 (81%)
CT post op débutée	31 (56%)	33 (70%)	31 (51%)	25 (42%)	46 (66%)	31 (62%)	18 (69%)
CT post op complète	27 (49%)	19 (40%)	25 (42%)	15 (27%)	25 (35%)	15 (30%)	6 (23%)



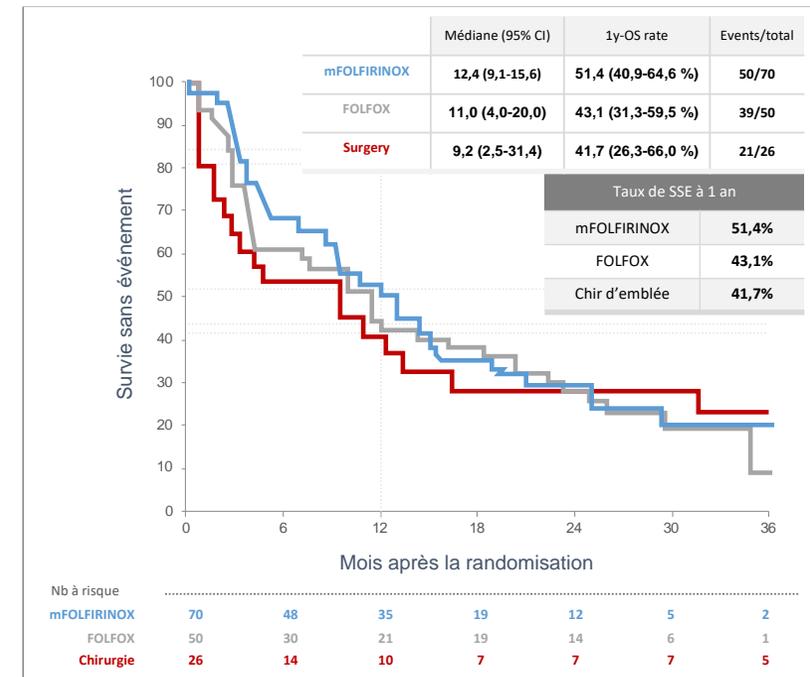
Le TNA permet en théorie un accès à la séquence thérapeutique, mais peu de patients reçoivent la ChT postopératoire

PANACHE 01

	1y OS	Completion of the 4 cycles	NT Dose reduction	Grade 3/4/5 toxicity
mFOLFIRINOX	84,1%	88,6%	52%	56,7%
FOLFOX*	71,8%	84%	24%	57,4%
Upfront surgery	80,8%	NA		

*Arrêt du bras FOLFOX pour inefficacité lors de l'analyse intermédiaire

Schwarz et al., ASCO® 2022, abstr 4134



Cancers résécables/borderline : chimiothérapie néoadjuvante

- **Nombreuses études en cours ou recrutement terminé/non analysées** (NEOPAC, PROPANC-2)
- **Etude planifiée : PANACHE02-SC, TNA par mFOLFIRINOX, puis chirurgie, puis randomisation**
- **Quelle chimiothérapie?**
 - Revue de la littérature et méta-analyse (Dong LP et al., Eur Rev Med Pharmacol Sci 20220) : comparaison FOLFIRINOX vs gemcitabine-nab-paclitaxel (mais cancers résécables, borderline ou LA)
 - FOLFIRINOX associé à des taux de résection et résection R0 plus élevés et SG plus longue
 - Pas de différence de tolérance
- **Comment évaluer la réponse**
 - La réponse CA-19-9 est un facteur indépendant de résection R0 (étude NEOLAP, Hartlapp I et al., ESMO Open 2022)
 - TEP FDG ? Réponse métabolique indépendamment associée à la réponse pathologique majeure (Abdelrahman AM et al., J Natl Compr Canc Netw 2022)

Table 3. Multivariate Regression Analysis on Preoperative Factors Predicting Major Pathologic Response			
Multivariate Cohort	Variable	OR (95% CI)	P Value
n=202	Chemoradiation	1.29 (0.24–8.11)	.77
	Optimal CA 19-9 level	3.27 (1.35–8.07)	.009
	Major metabolic response	43.20 (16.88–135.16)	<.0001
n=135 ^a	Chemoradiation	0.49 (0.04–12.29)	.61
	Major CA 19-9 response	6.91 (2.09–25.40)	.001
	Major metabolic response	76.25 (18.61–571.15)	<.0001

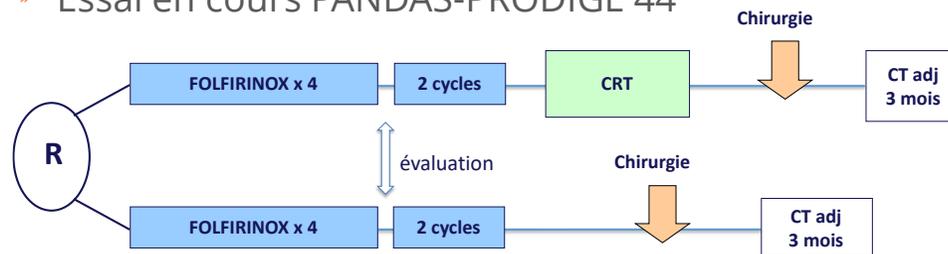
Cancers résécables/borderline : chimioradiothérapie néoadjuvante (RCT-NA)

→ Tumeurs résécables :

- Essai randomisé CONSORT (arrêté précocement): taux plus élevé de pN0 et de résection R0 dans le bras RCT-NA vs chirurgie d'emblée (Golcher H et al., Strahlenkether Onkol 2015)
- Essai PREOPANC1 : amélioration survie sans maladie, sans métastases à distance, sans rechute locale, et SG; bénéfique de la CRT-NA surtout pour les tumeurs borderline (Versteijne A et al., J Clin Oncol 2020)

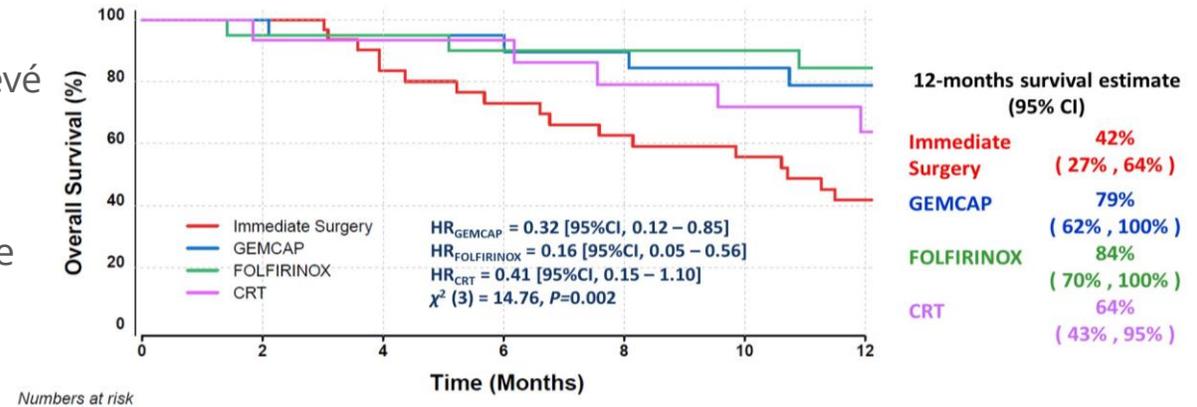
→ Pour les tumeurs borderline,

- Essai randomisé ESPAC-5 positif (Ghaneh P et al., ASCO 2020)
- Essai randomisé Alliance A021501 avec SBRT: négatif (Katz M et al., JAMA Oncol 2022) : résultats peu fiables, très peu de patients ont eu une vraie RT stéréotaxique
- Essai en cours PANDAS-PRODIGE 44

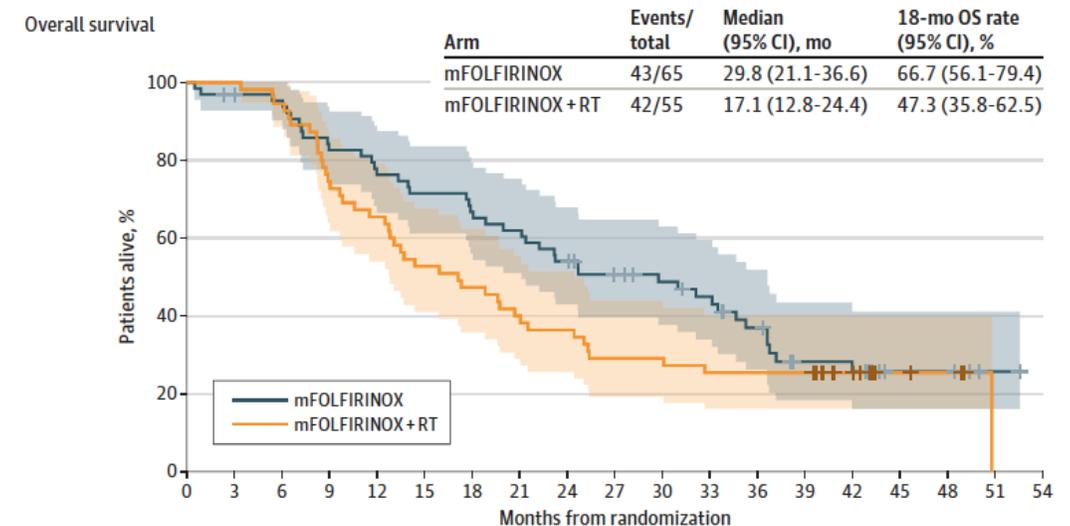


90 patients avec un cancer du pancréas BLR
Objectif principal : taux de résection R0

Survie globale étude ESPAC-5



Survie globale étude Alliance A021501





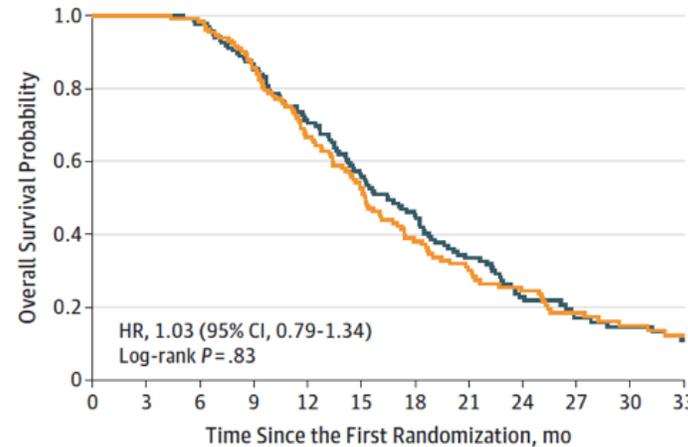
→ **Essai LAP07 ICT puis CRT vs CT : étude négative, pas de différence de SG** (Hammel P et al., JAMA 2016)

→ **Essai CONKO-007 : gemcitabine ou FOLFIRINOX puis en l'absence de progression randomisation CT (Gem ou FOLFIRINOX) ou RT+Gem suivie de Gem : étude négative, pas de différence de SG** (Fietkau R et al., ASCO 2022), **mais taux élevé de résections secondaires (36 %) et SG plus longue chez les patients opérés**

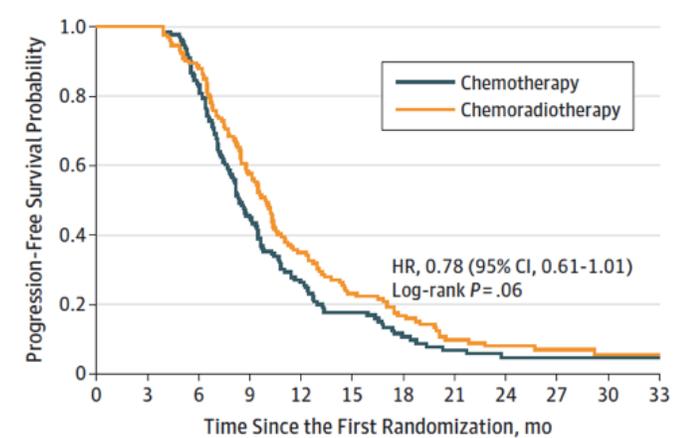
→ **Comment améliorer les résultats?**

- Utiliser une CT plus efficace?
- Mieux sélectionner les patients?
- Faire une escalade de dose pour la RT?

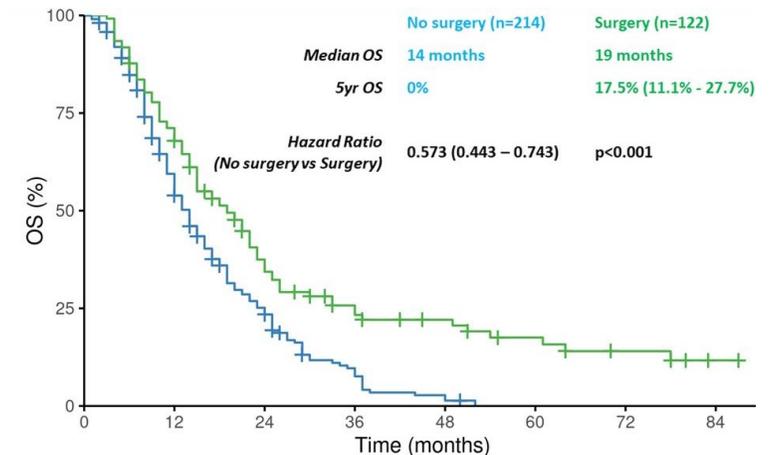
Survie globale étude LAP07



Survie sans progression étude LAP07

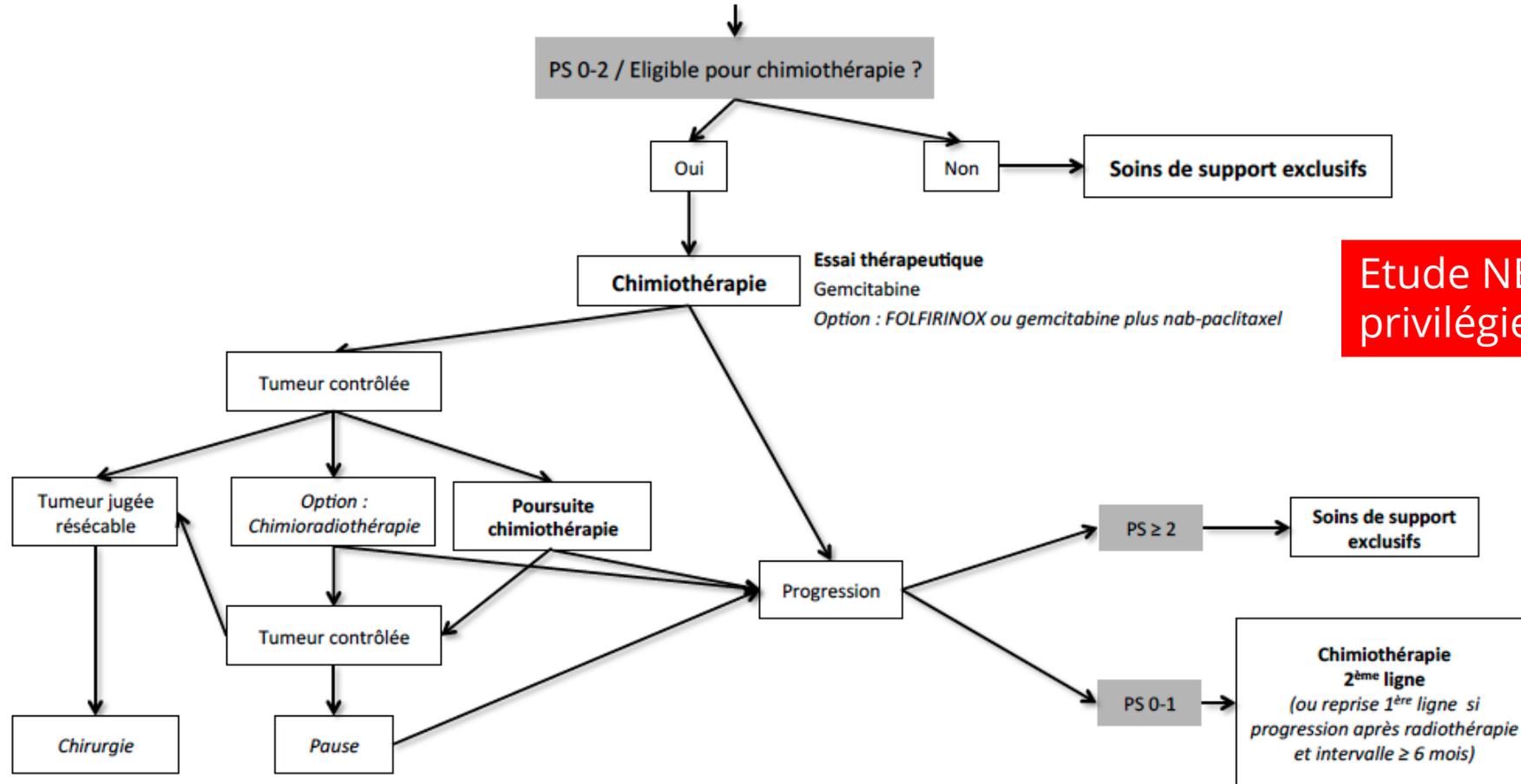


Survie globale selon la résection, étude CONKO-007



Cancers localement avancés : thésaurus de la SNFGE

Adénocarcinome du pancréas localement avancé



Etude NEOPAN
privilégier FOLFIRINOX

Cancers localement avancés : perspectives en radiothérapie

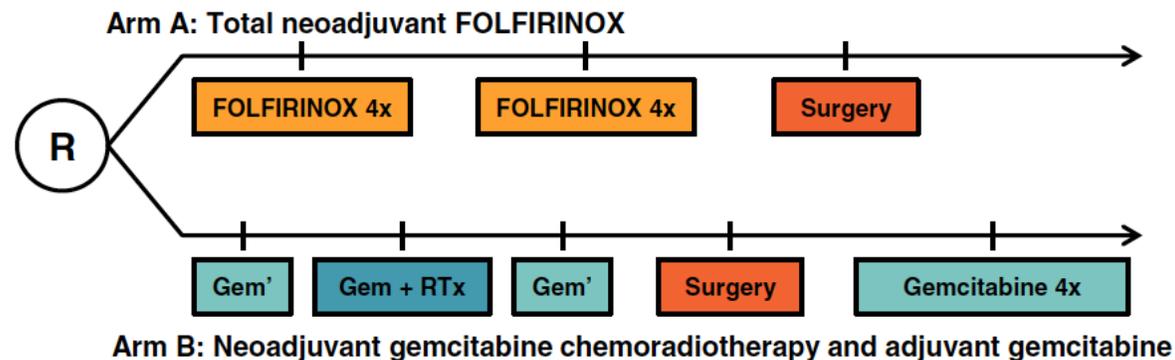
- **Escalade de dose : étude RTOG 1201 arrêtée prématurément** (lenteur des inclusions)
- **RT stéréotaxique :**
 - Etude LAPC-1 non comparative : peu de toxicités de grade 3 (Teriaca M et al., Radiother Oncol 2021)
 - Essai en cours en situation néoadjuvante

Auteur	Pays	Type	N pts	Traitement (dose / fraction)	Objectif principal
GRECO-1	USA	IIR	160	ICT – SBRT 50 Gy / 5 fractions + GC4711 ICT – SBRT 50 Gy / 5 fractions + placebo	SG
BRPCNCC-1	Chine	IIR	150	GA GA – SBRT 40 Gy / 5 fractions S1-Abraxane – SBRT 40 Gy / 5 fractions	SG
GVAX	USA	II	30	SBRT + nivolumab + GVAX + CPM	pCR
STEREOPAC	Belgique	IIR	174	ICT ICT – SBRT 35 Gy / 5 fractions / SIB 55 Gy	SSM
NEOPROPANC-1	France	IIR	110	FOLFIRINOX – SBRT FOLFIRINOX - IMPT	Résection R0

- **RT stéréotaxique guidée par l'IRM (SMART) : permet une escalade de dose importante.**
Une série de 30 patients en France (Michalet M et al. Front Oncol 2022) : taux de résection 100% dont 30% R0

Conclusions - discussion

- **Le standard pour les tumeurs résécables est la chirurgie suivie d'une CT adjuvante**
- **Pour les tumeurs borderline/LA, il y a un rationnel pour le TNA associant CT et RT**
 - Quelle est la meilleure séquence thérapeutique? Quelle technique de RT utiliser?
- **Beaucoup d'essais de phase II sont en cours avec la SBRT**
 - Des essais de phase III sont nécessaires: PREOPANC-2



- **Il faut toujours évoquer la possibilité de chirurgie : les (rares) longs survivants sont les patients qui ont été réséqués**
- **La durée de la CT préopératoire et postopératoire n'est pas définie**
- **Le bilan des AP localement avancés doit toujours comporter une IRM hépatique**

Radiothérapie adaptative dans le cancer du pancréas : SMART

- **Il existe des modifications/mouvements anatomiques internes suivant les sessions de RT fractionnée**
 - Concerne les volumes cibles et les organes à risque
 - Nécessité d'ajouter des marges de traitement lors de la planification pour prendre en compte ces mouvements
- **SMART : radiothérapie adaptée grâce à l'IRM**
 - « offline » : modification entre 2 séances de RT
 - « online » : modification au cours de la même séance de RT
- **Premier traitement SMART en France en 2019**
- **SMART bien adapté aux cancers du pancréas**
 - Cible mobile (respiration, péristaltisme, variabilité de la position des organes proches)
 - Définition IRM de la cible
 - Résultats décevants de la RT fractionnée classique et seule technique permettant d'utiliser des doses élevées avec toxicité limitée

Evolution des techniques



RCT fractionnée

40 à 60 Gy / 5 à 7 semaines / 1,8 à 2 Gy par fraction / 25 à 35 fractions
Gemcitabine ou capécitabine concomitante

SBRT

20 à 30 Gy / 1 à 2 semaines / ≥ 5 Gy par fraction / ≤ 5 fractions
Pas de ChT concomitante

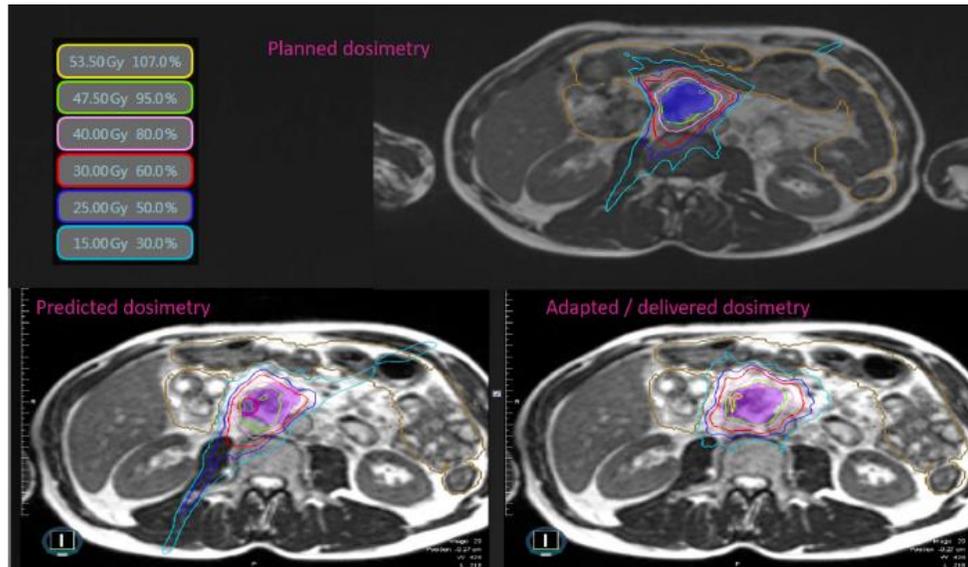
SMART

40 à 50 Gy / 1 à 2 semaines / 8 à 10 Gy par fraction / 5 fractions
Pas de traitement concomitant
Guidage par IRM pré et per fraction
Radiothérapie adaptative

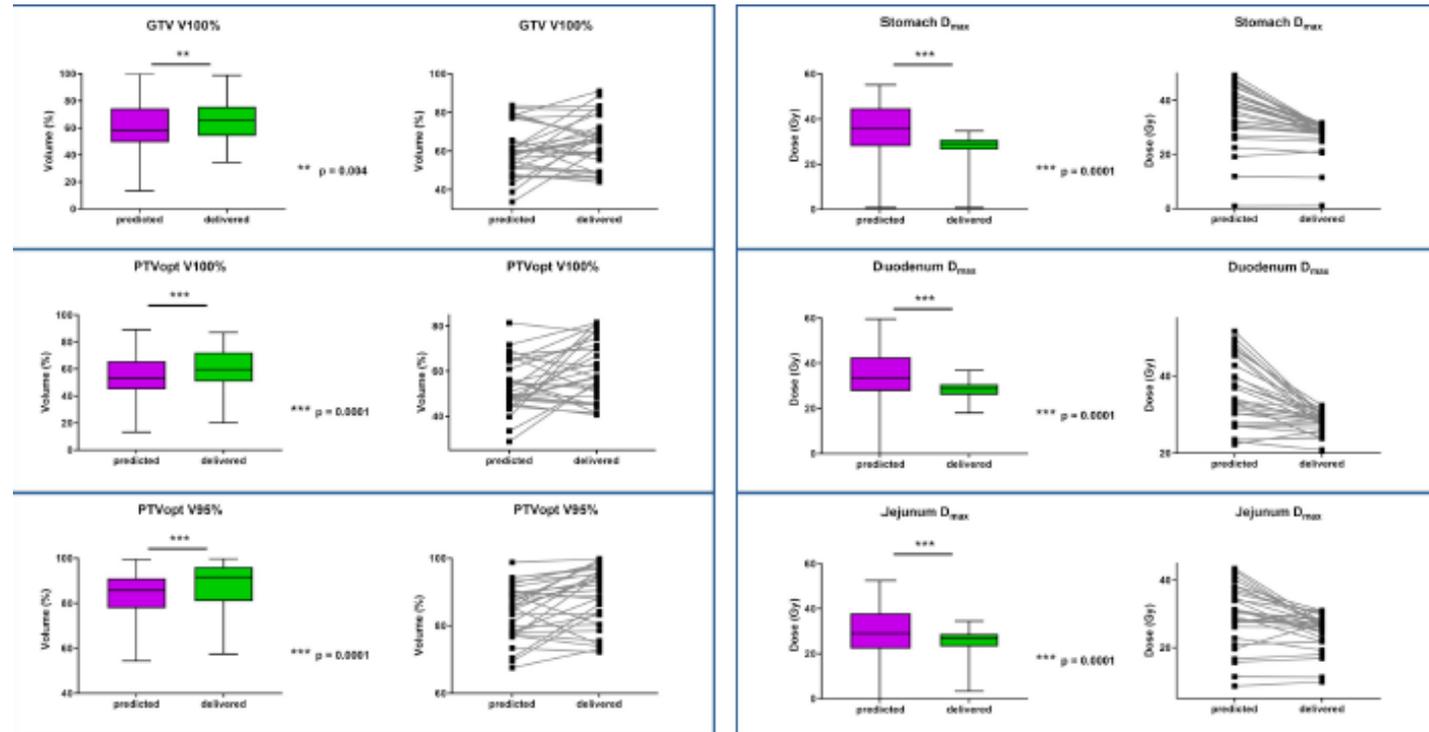
Radiothérapie adaptative dans le cancer du pancréas : SMART

→ Série française de 30 patients, ADCP LA/borderline/inopérables ou métastases pancréatiques

Dosimétrie planifiée, prédite et adaptée/délivrée



Comparaison dosimétrique entre planification prédite et adaptée



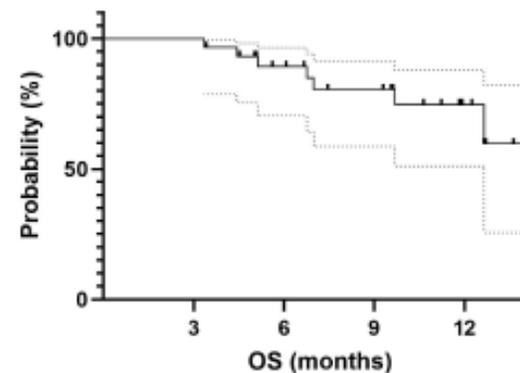
Michalet M et al., Front Oncol 2022

Radiothérapie adaptative dans le cancer du pancréas : SMART

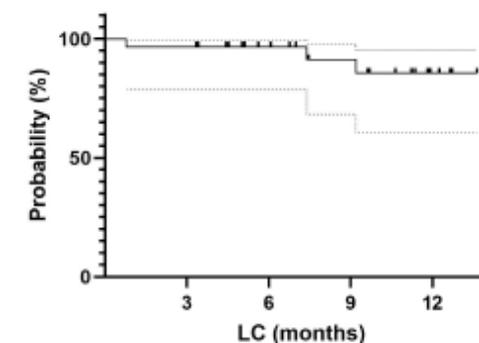
- Aucune toxicité de grade ≥ 3
- 42 % des patients avec AP LA et 1 bordeline ont bénéficié d'une résection chirurgicale dans les suites de la SMART, toutes les résections ont été R0 avec effet thérapeutique majeur
- Données concordantes avec les autres études (suivi calculé à partir du début de la RT)

Teams, first author	Year	Number of SMART patients	Median dose (Gy)	Fractions	Follow-up (months)	Local control	Overall survival	GI Toxicity>2
Multicenter, Rudra	2019	16	45-52	5	17	2y=77%	2y=49%	Acute = 7%
Saint Louis, Hassanzadeh	2021	44	50	5	16	1y=83.4% 2y=59.3%	1y=68.2% 2y=37.9%	Acute = 0% Late = 4.6%
Miami, Chuong	2022	62	50	5	11	1y=98.2% 2y=68.8%	1y=53.8% 2y=27.7%	Acute = 4.8% Late = 4.8%
Montpellier, Bordeaux (soumis)	2022	70	50	5	11	1y=86.5% 2y=80.7%	1y=60.5% 2y=36.3%	Acute = 0% Late = 1.4%

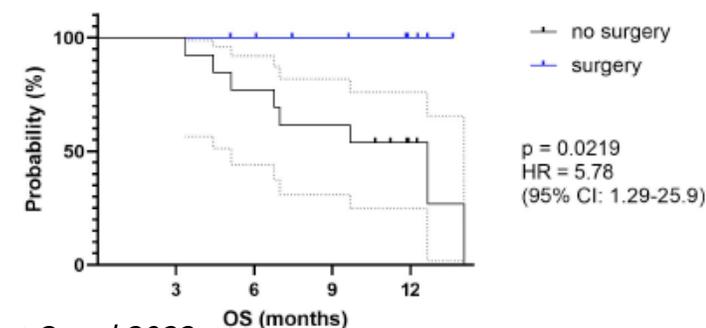
SG, population totale



Contrôle local, population totale



SG, avec ou sans chirurgie



Michalet M et al., Front Oncol 2022

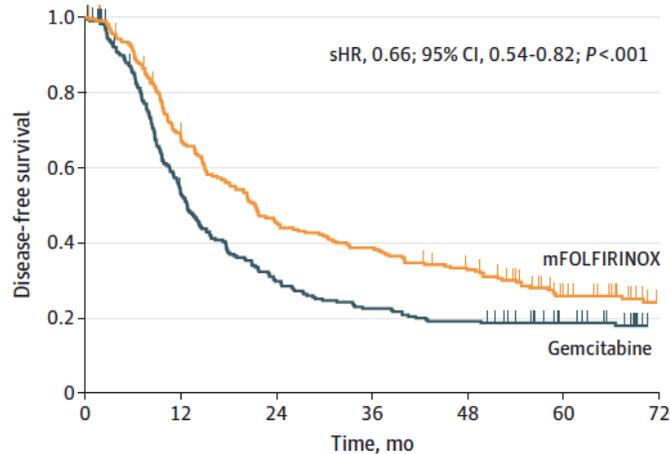
Radiothérapie adaptative dans le cancer du pancréas : SMART

- **Données ASTRO 2022 (Parikh et al.) : 136 patients avec ADCP, critère principal : toxicité gastrointestinale grade ≥ 3 . Etude positive, aucune toxicité aigue grade ≥ 3 . Après un suivi de 16,4 mois, contrôle local à 1 an 82,9 %, survie dans progression à distance 50,6 %, taux de SG à 1 an depuis le diagnostic : 93,9 %**
- **Perspectives : étude de phase 2 française multicentrique GBRINOX-ART**
- **Données actuelles très prometteuses en termes d'efficacité et tolérance mais il faut attendre des preuves supplémentaires**
- **Chirurgie après SMART : entre 3 et 6 mois (ne pas trop attendre car développement possible de fibrose). Pas de difficultés chirurgicales particulières d'après l'expérience actuelle (limitée)**
- **Problématiques : processus consommateur de temps et de ressources humaines (médecins, physiciens, manipulateurs radio), corrélation dosimétrie/clinique. Ne se pratique actuellement que dans peu de centres**
- **Solutions possibles : automatisation, intelligence artificielle, cumul de dose, dosi-radiomique, contourage/dosimétrie/délivrance**

Nouveautés dans le cancer localisé : traitement adjuvant

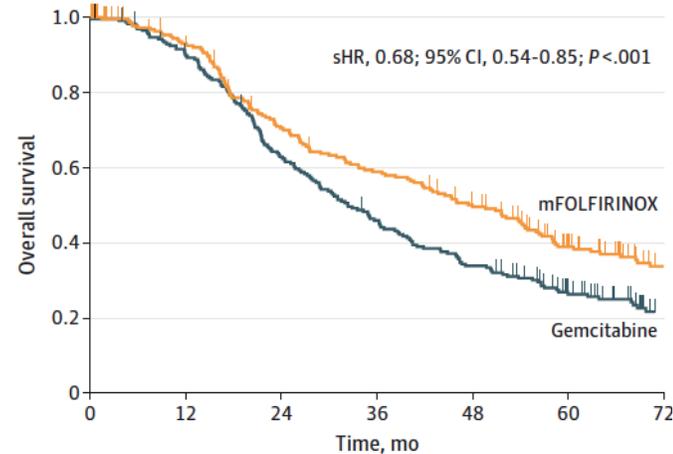
Actualisation à 5 ans de FOLFIRINOX vs gemcitabine (PRODIGE 24)

Survie sans progression (critère principal)



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72
mFOLFIRINOX	247	156	103	88	72	43	26
Gemcitabine	246	126	71	54	46	31	16

Survie globale



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72
mFOLFIRINOX	247	211	162	137	114	75	45
Gemcitabine	246	215	154	115	89	56	30

Analyse multivariés, facteurs associés à la survie globale

Factor	HR (95% CI) ^a	P value ^b
Adjuvant chemotherapy		
Gemcitabine	1 [Reference]	<.001
mFOLFIRINOX	0.65 (0.51-0.82)	
Center volume		
Inclusion of ≥10 patients	0.77 (0.61-0.98)	.03
Inclusion of <10 patients	1 [Reference]	
Age, y		
<70	0.70 (0.52-0.93)	.02
≥70	1 [Reference]	
Tumor grading		
Well differentiated	0.69 (0.53-0.90)	.01
Moderately/poorly/undifferentiated	1 [Reference]	
Tumor staging		
IA/IB	0.10 (0.03-0.33)	.002
IIA	0.24 (0.09-0.60)	
IIB	0.35 (0.17-0.72)	
III/IV	1 [Reference]	

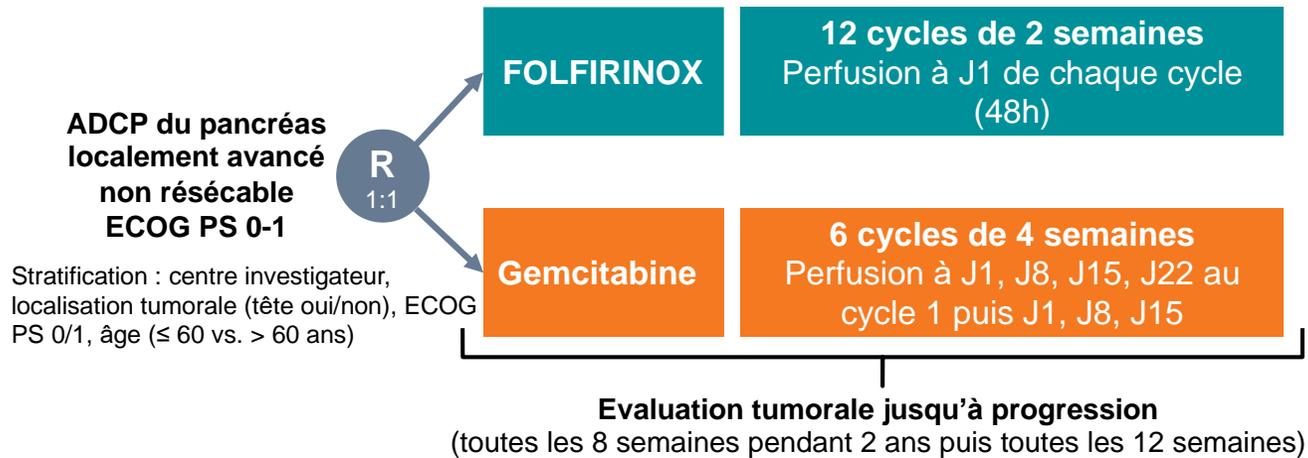
→ **Confirmation du bénéfice en survie du FOLFIRINOX en adjuvant**

→ **Effet centre important**

Conroy T et al., JAMA Oncol 2022

Nouveautés dans le cancer localement avancé et métastatique

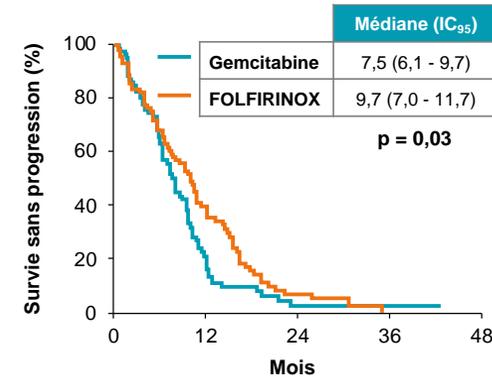
Etude NEOPAN : Etude de phase 3 randomisée dans l'ADCP localement avancé



Ducreux M et al., ESMO 2022, abstr 1296MO

- 23 patients du bras A (27 %) ont reçu FOLFIRINOX après progression sous GEM
- Peu de patients opérés (3 dans chaque bras)
- **Objectif principal atteint : SSP augmentée avec FOLFIRINOX (9,7 vs 7,5 mois)**
- **Bonne tolérance du FOLFIRINOX mais pas d'augmentation de la SG : recours à des traitements efficaces en phase métastatique?**
- **Analyse de la QdV attendue**

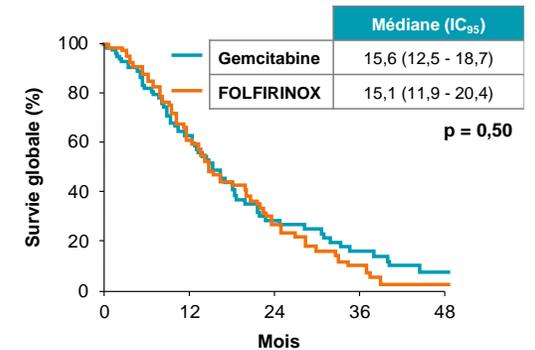
Survie sans progression (critère principal)



N :

85 (0)	25 (8)	4 (9)	0 (10)
86 (0)	11 (6)	1 (8)	1 (8)

Survie globale



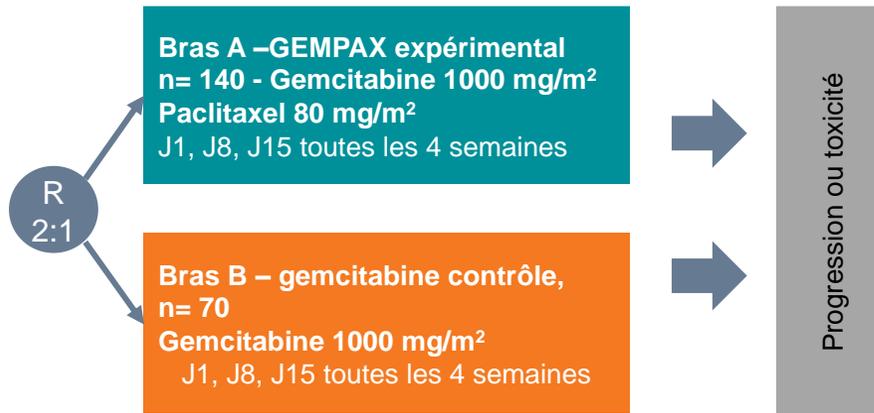
N :

85 (0)	45 (9)	16 (15)	5 (17)	1 (18)
86 (0)	46 (10)	16 (17)	8 (18)	3 (19)

Nouveautés dans le cancer localement avancé et métastatique

Etude GEMPAX : Etude de phase 3 randomisée en L2

- ADCPm
- ≥ 18 ans
- ECOG PS 0-2
- Echec FOLFIRINOX ou intolérance
- Naïf de taxanes et de gemcitabine



Evaluation tumorale toutes les 8 semaines

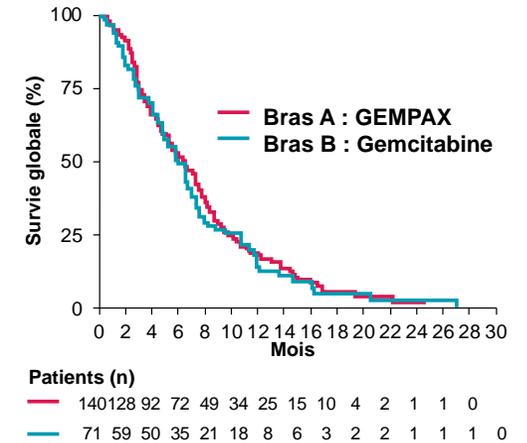
Stratification : ECOG (0-1 vs 2), CA 19-9 (< 59 vs > 59), durée SSP 1^{er} ligne (< 6 mois vs ≥ 6 mois), ratio neutrophiles/lymphocytes (<5 vs ≥ 5)

*pas de remboursement en France

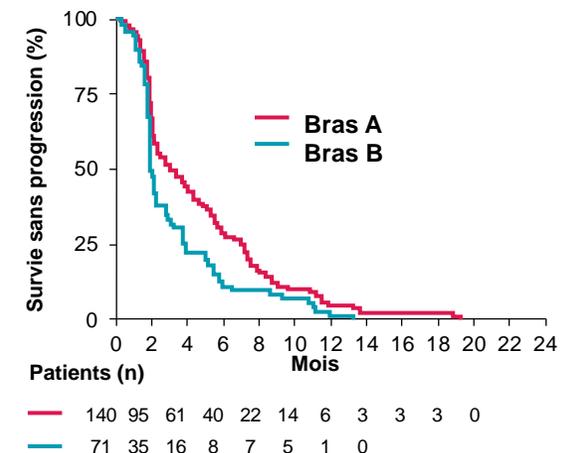
de la Fouchardière C et al., ESMO 2022, abstr LBA60

SG médiane (IC₉₅) :
Bras A : 6,4 (5,2-7,4)
Bras B : 5,9 (4,6-6,9)
HR = 0,87 ; IC₉₅ : 0,63-1,20
p = 0,4095

Survie globale



Survie sans progression



209 évènements/211 patients
(maturité 99,6%)

SSP médiane (IC₉₅) :
Bras A : 3,1 (2,2-4,3)
Bras B : 2,0 (1,9-2,3)
HR = 0,64 ; IC₉₅ : 0,47-0,89

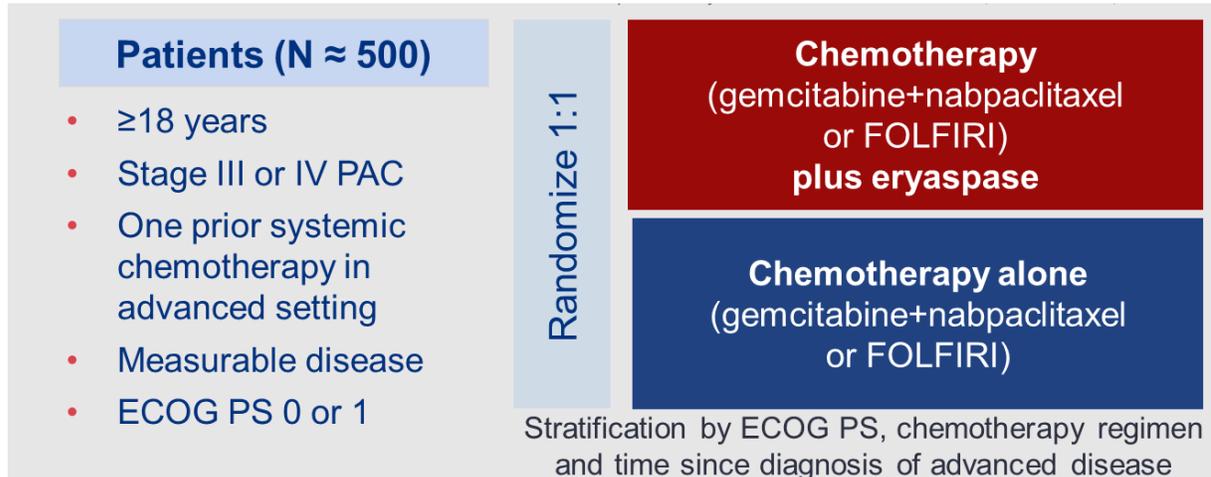
→ **Pas de bénéfice en SG avec GEMPAX en L2 et plus d'arrêt pour toxicité (16.7% vs 2%)**

→ **Plus de L3 après GEM (taxanes) (23% vs 2%)**

→ **SSP et taux de réponse améliorés avec GEMPAX : impact clinique possible**

Nouveautés dans le cancer localement avancé et métastatique

Etude TRYbeCA-1 : Etude de phase 3 randomisée en L2

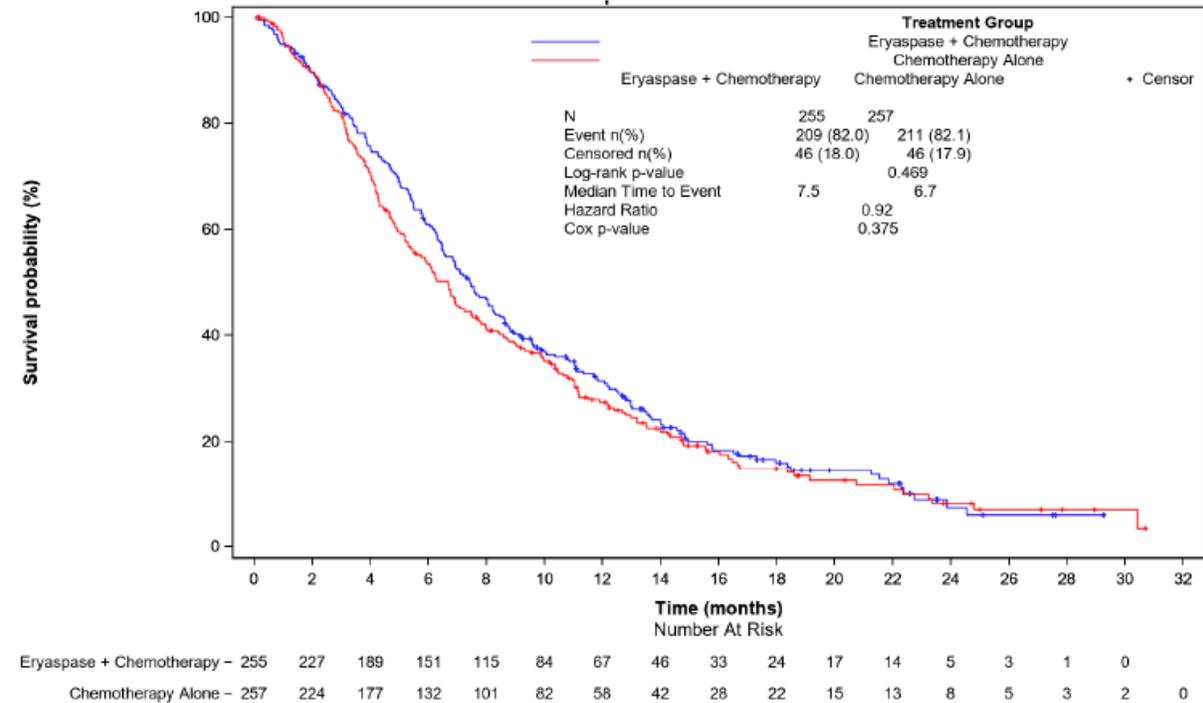


Hammel P et al., ASCO GI 2022

→ **Pas de bénéfice en SG** (médiane similaire à celle de GEM + PAX dans GEMPAX)

→ **Rôle des L3 ?**

Survie globale (critère principal)



Nouveautés dans le cancer avancé : activité physique

Etude APACaP

Principaux critères d'inclusion

- PDAC non résécable
- Patient éligible pour chimiothérapie
- ECOG PS ≤2
- Age ≥18 ans
- ≥1 cible mesurable (RECIST 1.1)
- Partenaire d'APA disponible

Principaux critères d'exclusion

- Toute contre-indication médicale à la pratique d'une activité physique

R
1:1

Bras Standard

Traitement usuel

- Chimiothérapie au choix des investigateurs
- Support nutritionnel (Guidelines SFNEP)
- Evaluation tumorale/2 mois: scanner TAP et CA19-9

Bras APA

Traitement usuel

+ APA (programme de 16 semaines)

ClinicalTrials registration: NCT02184663

Objectif 1^{aire} : QdV selon EORTC-QLQ-C30 à la 16^{ème} semaine – 3 dimensions cibles: statut global, fonctionnement physique, fatigue

Objectif 2^{aires} : HRQoL analyse longitudinale (temps à détérioration: TUDD/ sem jusqu'au S16 puis /8 sem), douleur, anxiété, dépression, statut nutritionnel, résistance à l'insuline, toxicités de la chimiothérapie, PFS, OS, adhérence au programme d'APA

Stratification: centre, stade du cancer, chimiothérapie, ECOG PS (0-1 vs. 2), AP de base (très, modérément ou pas actif) selon le questionnaire GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire)

Neuzillet C et al., ASCO® 2022, abstr 4007

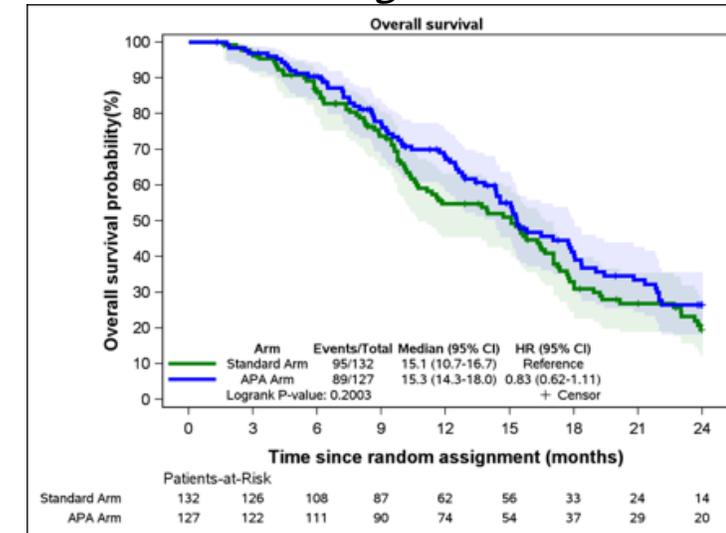
- **L'activité physique adaptée (APA) est faisable et sûre. Différences en faveur du bras APA (amélioration de la plupart des domaines de QdV) mais non significative**
- **Bénéfices plus élevés lorsque le patient est déjà actif au diagnostic**
- **Devrait être proposée en routine à tous les patients mais difficile à mettre en œuvre (manque de ressources humaines)**

Scores de qualité de vie

	Baseline			W16			Baseline – W16 difference		
	n	Mean (SD)	P-value	n	Mean (SD)	P-value	n	Mean (SD)	P-value
Global health status			0.309			0.192			0.394
Standard Arm	85	58.8 (21.5)		85	65.9 (20.7)		85	7.2 (25.3)	
APA Arm	87	60.4 (20.8)		87	68.6 (18.3)		87	8.1 (22.4)	
Mean difference (SD)		-1.6 (21.2)			-2.6 (19.5)			-0.9 (23.8)	
Physical functioning			0.076			0.023*			0.262
Standard Arm	85	82.7 (18.3)		85	79.7 (20.8)		85	-3.1 (24.2)	
APA Arm	87	86.5 (15.9)		87	85.5 (16.9)		87	-1.0 (18.1)	
Mean difference (SD)		-3.8 (17.1)			-5.8 (18.9)			-2.1 (21.3)	
Fatigue			0.478			0.109			0.175
Standard Arm	85	43.2 (27.2)		85	40.9 (24.7)		85	-2.3 (29.8)	
APA Arm	87	42.9 (26.9)		87	36.5 (21.7)		87	-6.4 (28.6)	
Mean difference (SD)		0.2 (27.0)			4.4 (23.2)			4.2 (29.2)	

*Prespecified P = 0.017; MID: 5 points; SD: 10 points

Survie globale



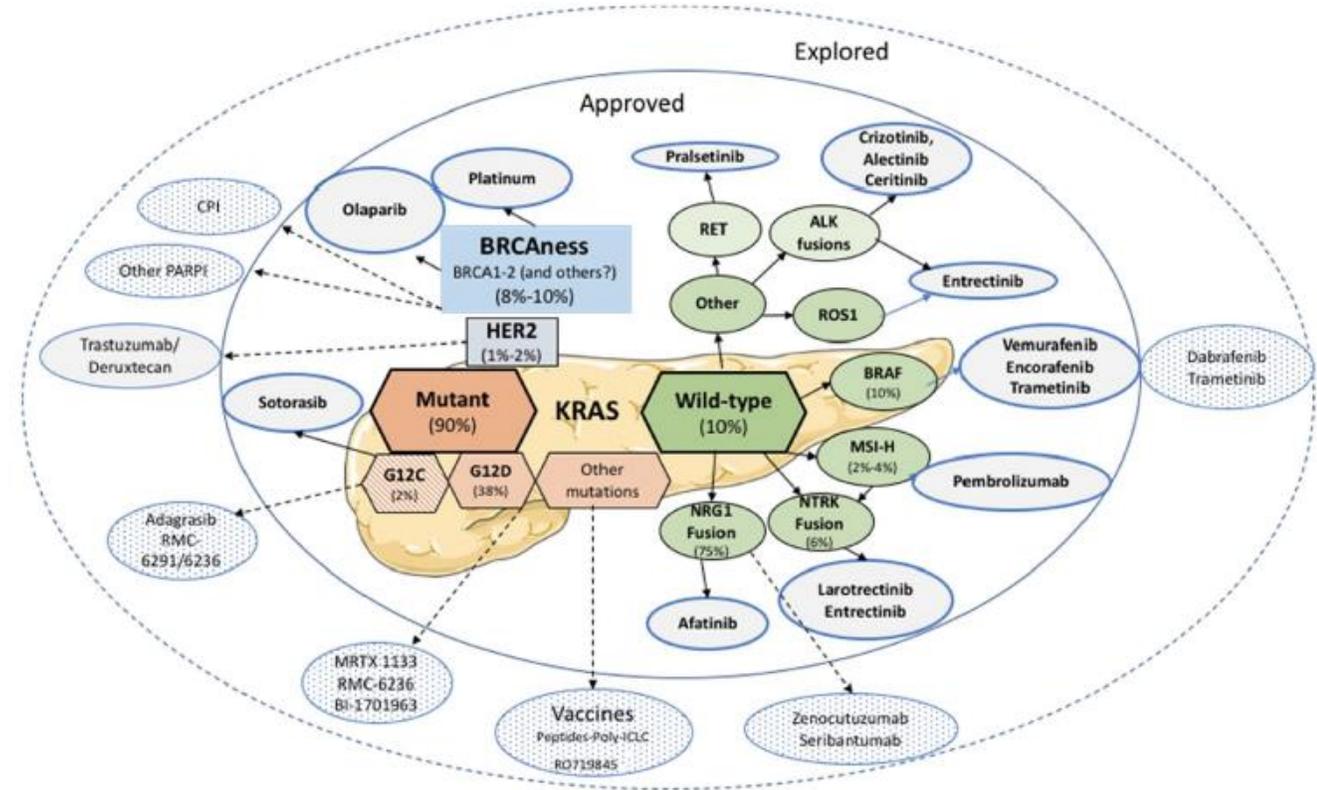
Nouveautés dans le cancer avancé : perspectives

→ **Thérapie cellulaire par transfert adoptif : lymphocytes modifiés (TCR) ciblant un peptide KRAS : un case report avec persistance à long terme des lymphocytes modifiés**
(Leidner R et al., NEJM 2022)

→ **Dépistage des sujets à risque : résultats encore décevants, beaucoup d'échecs**
(Overbeek KA et al., Gastroenterology 2022).
Surveillance très lourde et angoissante
(échoendoscopie/IRM en alternance tous les 6 mois) **et il faut savoir ce que l'on cherche.**
Quelques bénéfiques indirects (arrêt tabac, alcool...) **Recommandations du consortium PRECEDE**
(Gonda T et al., Gastroenterology 2021)

→ **Thérapies ciblées : nombreuses voies potentielles de traitement de sous-populations de patients**

Thérapies ciblées dans le cancer du pancréas



Turpin A, et al. Ther Adv Med Oncol 2022

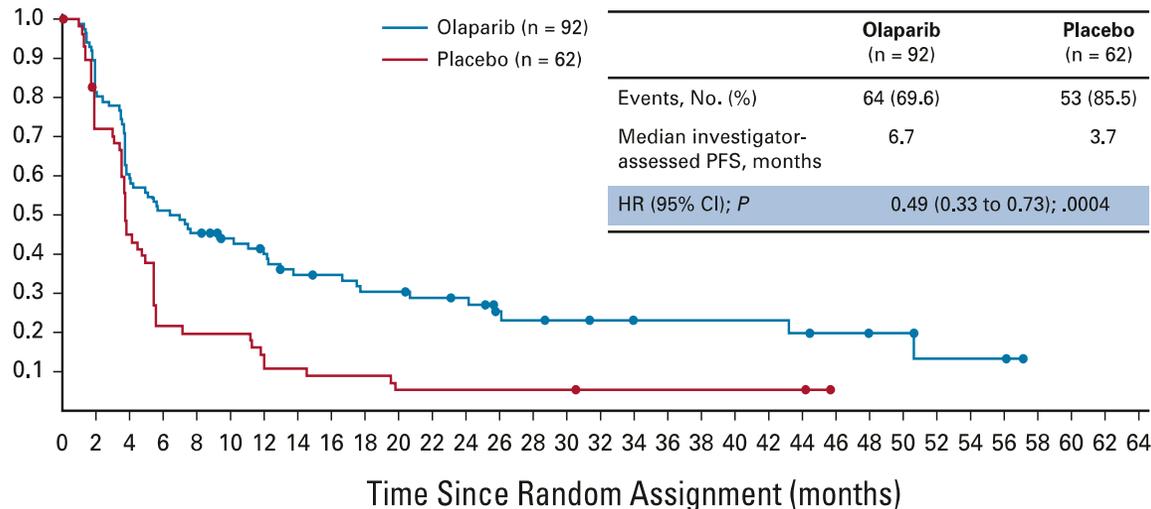
Discussion autour d'un cas clinique

- Importance du **traitement symptomatique pour TOUS les symptômes** (douleur, insuffisance pancréatique exocrine, diabète, nutrition, activité physique adaptée, psychologie, anxiolytiques....)
- **FOLFIRINOX très émétisant : prescrire un antagoniste de la substance P en prophylaxie primaire + sétron et corticoïdes**
- **Anticoagulation prophylactique par HBPM?**
 - Risque de thrombose très élevé dans les ADCP mais l'administration systématique d'une HBPM est discutable.
 - Il faut éviter de diminuer la dose intensité de la ChT car impact délétère sur la survie. Or l'administration de GCSF est significativement corrélée à une moindre diminution de la dose intensité et à une SSP plus longue (étude PANOPTIMOX)
 - Pas d'anticoagulant oral (ADO) à la phase aigue mais switch possible pour AOD après 3-6 mois. Les GCSF pégylés peuvent être administrés le jour du débranchement (pour ne pas avoir à faire revenir le patient). Etude THROMPAN en cours (Pr. David Tougeron, Poitiers)
- **Penser à détecter et traiter une insuffisance pancréatique exocrine**
- **Choix de la CT : tolérance de FOLFIRINOX pas très différente de celle de Gemcitabine + Nab paclitaxel sauf pour la toxicité digestive plus élevée.**

Discussion autour d'un cas clinique

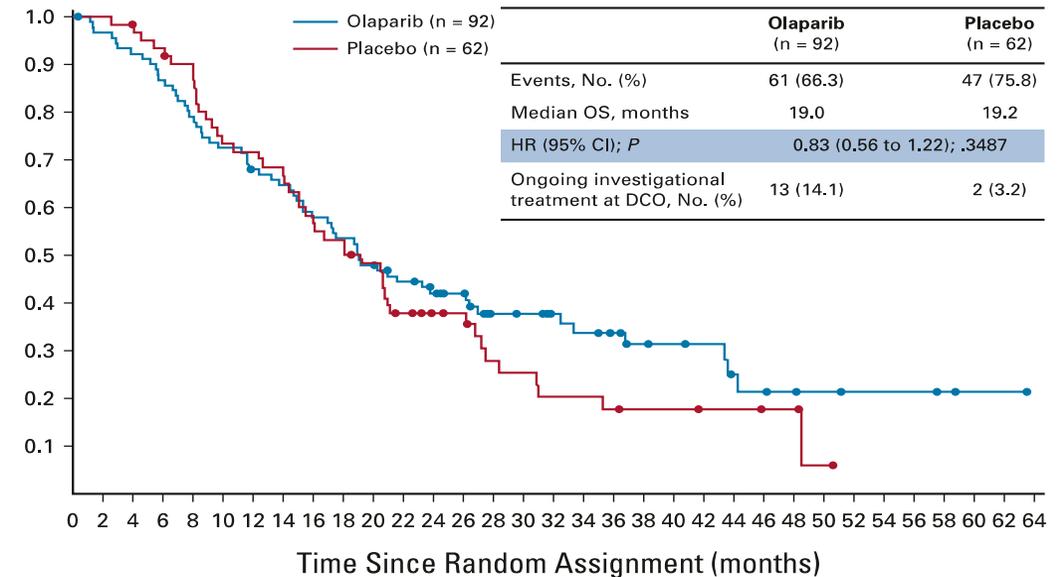
- **Mutations BRCA** : l'oncologue peut prescrire un test génétique mais ne peut pas communiquer le résultat s'il est positif. Problème des délais pour la consultation d'oncogénétique.
- **Actualisation des résultats de l'étude POLO** : confirmation du bénéfice en SPP et avantage numérique en SG. Bénéfices sur tous les critères secondaires. Mais 40 % de non répondeurs. La réponse dépend-elle des types de mutation? Il peut y avoir des réversions du phénotype BRCA et/ou des nouvelles mutations pendant le traitement par FOLFIRINOX

Survie sans progression



Kindler HL, J Clin Oncol 2022

Survie globale



Discussion autour d'un cas clinique

- **Neuropathie sous oxaliplatine** : continue à s'aggraver pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement car l'oxaliplatine est piégé dans les globules rouges. Faut-il alléger le traitement par une maintenance après 6 cycles ?
 - Etude PANOPTIMOX : pas de réduction de SSP ni SG dans le bras maintenance mais plus de neurotoxicité (accumulation ?) (Dahan L et al., J Clin Oncol 2021)
 - L'allègement est adapté en fonction de la tolérance (neuropathie mais aussi Els digestifs, alopecie...) et de l'anxiété du patient
 - Prise en charge de la neuropathie : bons résultats de l'acupuncture
- **La capécitabine semble plus toxique que le LV5FU.**
Le choix doit prendre en compte le mode de vie du patient

Discussion autour d'un cas clinique

- **Faut-il changer de traitement dès que les biomarqueurs bougent ou attendre la progression clinique ?**
- **2^e ligne après FOLFIRINOX**
 - Cohorte AGEO gemcitabine + nab-paclitaxel* vs gemcitabine: bénéfique de l'association en SSP et SG (Zaibet S et al., Br J Cancer 2022)
 - GEMPAX (ou séquence gemcitabine + paclitaxel possible)
 - MSI? Très rare dans les ADCP (1 %) et statut difficile à déterminer (faire IHC et biologie moléculaire)
 - Dans les RAS wild-type, intérêt potentiel de l'erlotinib
 - Gènes de fusion, mutation *KRAS G12C*...: approches ciblées (essais cliniques)
 - Dans la plupart des centres, le séquençage NGS est fait seulement si KRAS non muté
 - Au total, peu de patients avec anomalies actionnables reçoivent finalement une thérapie ciblée (Pishvaian M et al., Lancet Oncol 2020)

*Pas d'AMM en France

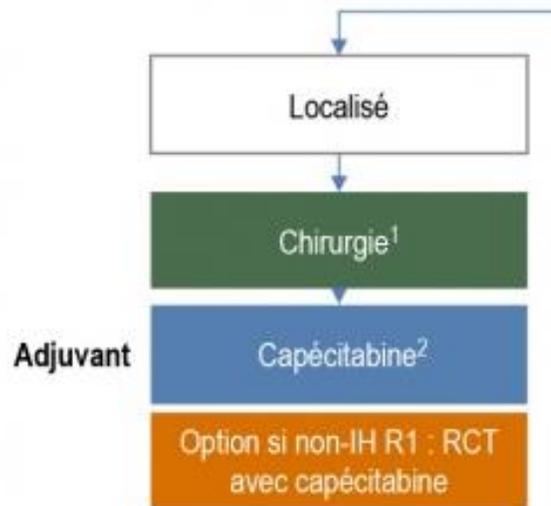


Voies biliaires

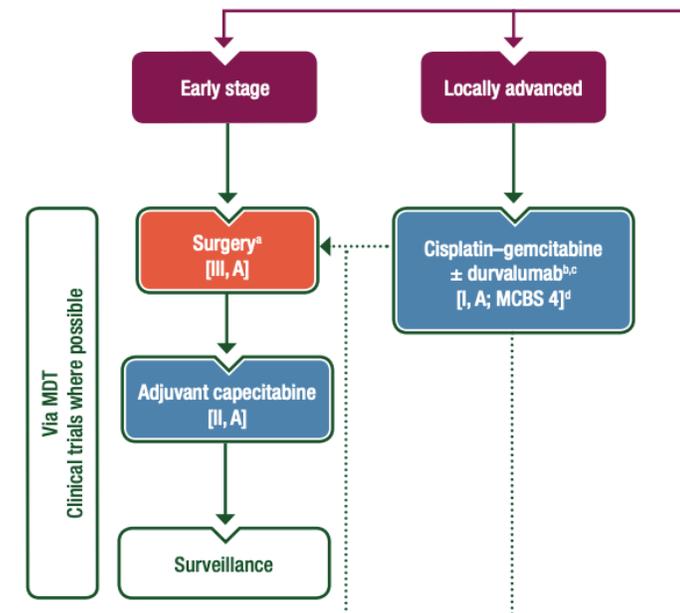


Traitement adjuvant

- **La ChT adjuvante (ChTa) par capécitabine est le standard dans les recommandations (TNCD, ESMO)**
- **Mais distinction parfois difficile entre stades localisés et borderline** (donc doute sur néoadjuvant ou adjuvant)
 - Reco AFEF : pour les cholangiocarcinomes intrahépatiques
 - Facteurs pronostiques défavorables : envahissement ganglionnaire régional, taille > 75 mm, CA19-9 et/ou ACE élevé, nodules multiples, statut R1 prévisible
 - Si au moins un de ces critères, pas de chirurgie d'emblée



Malka D et al., TNCD 2022



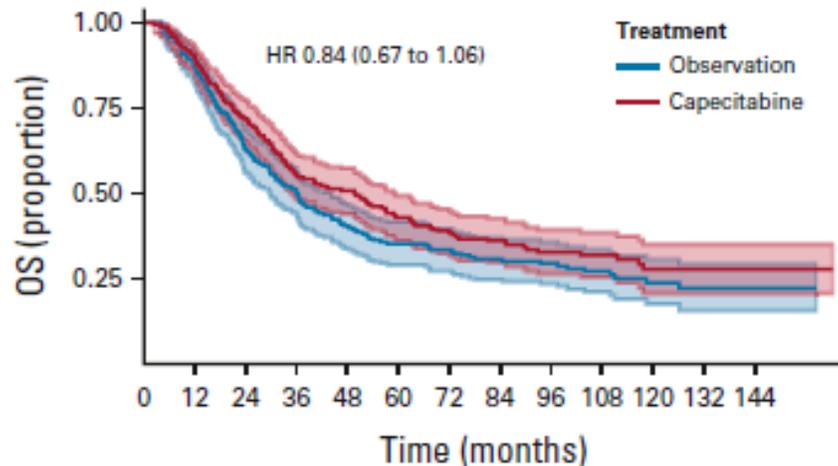
Vogel A et al., Ann Oncol 2022

Traitement adjuvant

→ Une seule étude de phase III randomisée capécitabine vs surveillance après chirurgie

- Bénéfice à la limite de la significativité pour la SG (HR 0,79, IC95%: 0,63 – 1,00), dans la population per protocol mais pas dans la population ITT (HR 0,84, IC95: 0,67 – 1,06)
- Bénéfice modeste, essentiellement au début : s'agit-il plutôt de rechutes différées ?
- Pas de facteurs prédictifs de réponse

Survie globale, population ITT



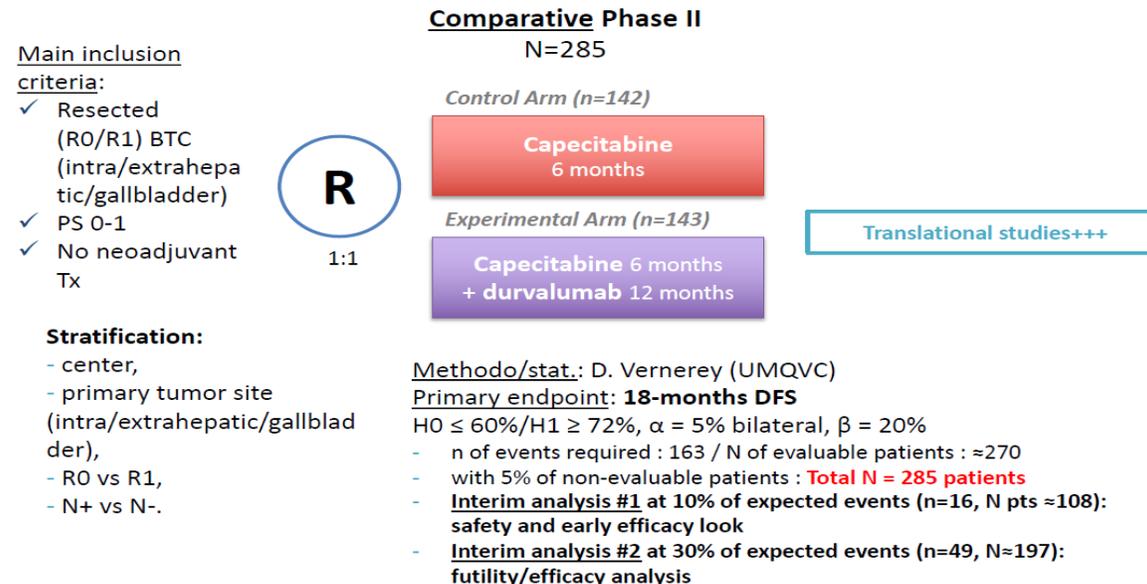
Survie globale et survie sans rechute

Year	OS		RFS	
	Observation	Capecitabine	Observation	Capecitabine
1	87.4 (82.2 to 91.1)	89.9 (85.1 to 93.2)	55.6 (48.8 to 61.8)	68.9 (62.3 to 74.6)
2	62.8 (56.0 to 68.8)	71.9 (65.4 to 77.4)	42.1 (35.5 to 48.4)	50.4 (43.6 to 56.8)
3	50.7 (43.9 to 57.1)	55.6 (48.7 to 61.9)	35.6 (29.3 to 41.9)	42.0 (35.4 to 48.5)
4	40.5 (33.9 to 46.9)	50.9 (44.0 to 57.3)	33.2 (27.1 to 39.5)	40.1 (33.5 to 46.6)
5	35.3 (29.0 to 41.7)	42.9 (36.2 to 49.4)	30.9 (24.9 to 37.1)	33.9 (27.6 to 40.2)

Bridgewater et al., J Clin Oncol 2022

Traitement adjuvant

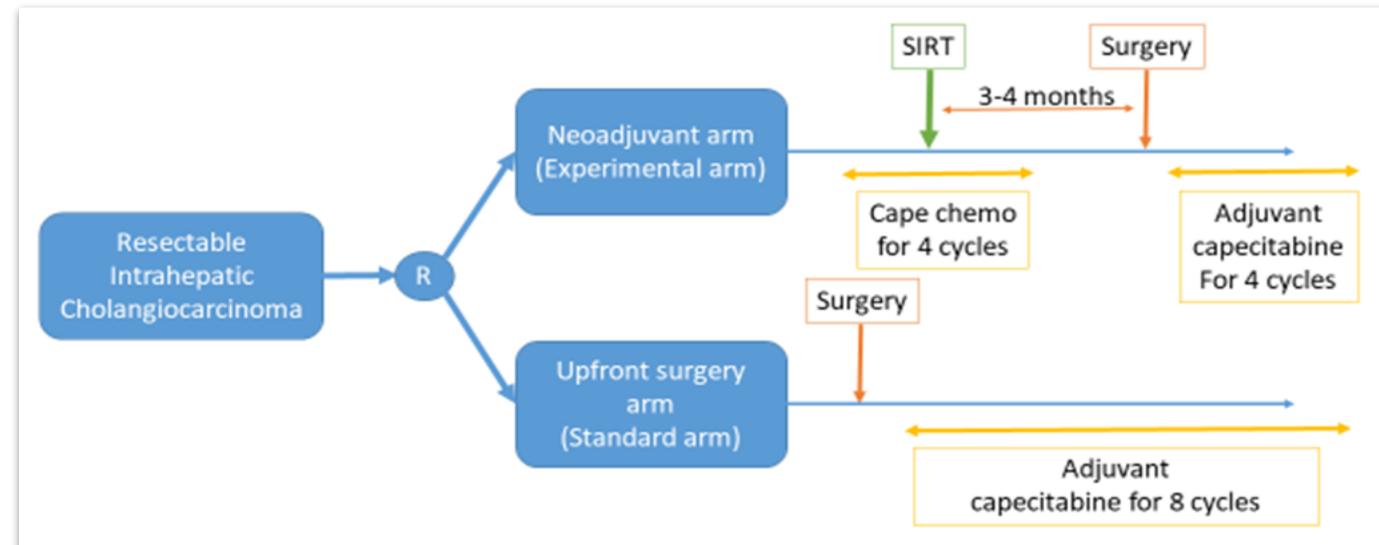
- **Essai japonais ASCOT (S-1 vs surveillance) positif** (Ikeda et al., ASCO GI 2022)
 - SG à 3 ans 77 % vs 68 %, HR 0,69, p=0,008
- **En cas de résection R1, bénéfique possible de la RT** (Ben Josef et al., J Clin Oncol 2020)
- **Perspective : immunothérapie. Un essai planifié : ImmunoBil-adj**
 - ESMO 2022 : présentation d'essais d'IO positifs en adjuvant et négatifs en néoadjuvant
 - Hypothèse : nécessité d'avoir du tissu tumoral en place pour stimuler l'IO? Pourtant, l'IO néoadjuvante est efficace dans d'autres localisations



Traitement néoadjuvant

- **Tumeurs résécables TNA administré pour améliorer les résultats de la résection chirurgicale**
 - Mauvais pronostic, faible survie après chirurgie du cancer des voies biliaires (CVB) (survie à 5 ans < 40 %)
 - Tumeurs souvent fibreuses et infiltrantes, aux limites mal définies, très lymphophiles, avec envahissement fréquent des structures vasculaires, chirurgie difficile avec morbidité importante
 - Mais dans les CVB, pas d'études prospectives, montrant un bénéfice
 - **Pas de recommandation de TNA dans le TNCD** ➡ **Pas de TNA en dehors d'un essai clinique**

Étude SIROCHO

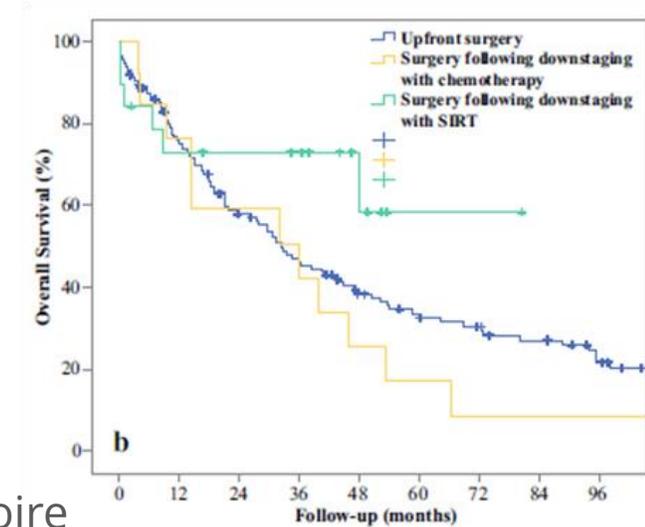


Traitement néoadjuvant

→ Tumeurs Borderlines TNA pour rendre les tumeurs résécables R0 ?

- La résection R0 est associée à la survie, critère pronostic majeur
- À condition d'avoir une marge de résection ≥ 10 mm
- Pas d'études comparatives prospectives.

Dans une étude (Riby D et al., Ann Surg Oncol 2021)
137 patients réséqués
meilleur pronostic pour les patients ayant eu une radio embolisation préopératoire



TNA est réalisé uniquement pour rendre résécables des tumeurs non ou difficilement résécables

Quel type de TNA utiliser ?

Drainage biliaire endoscopique des CCK péri-hilaires

- Le CCK est souvent diagnostiqué à un stade tardif : environ 60 % des patients ne sont traités que par des soins de support dont le drainage biliaire,
- 5 à 25 % des sténoses biliaires opérées sont bénignes. La chirurgie d'emblée sans preuve histologique est une option chez certains patients
- Explorations diagnostiques conventionnelles : cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE) + brossage biliaire + biopsies, endoscopie haute /ponction biopsie. Explorations avancées : cholangioscopie avec biopsies
- Sensibilité de la ponction sous échoendoscopie :
 - 59 % pour le CCK péri-hilaire vs 81 % pour le CCK distal

Performances diagnostiques de la cholangioscopie (méta-analyse de 13 études)

Histologie cholangioscopie	Impression visuelle cholangioscopie	
Se 82% (95% CI 76-87)	Se 93% (95% CI 88-96)	p = 0.007 p < 0.001
Sp 98 (95% CI 95-99)	Sp 86% (95% CI 75-92)	

Kulpatcharapong S, et al. Surg Endosc 2021

Performances diagnostiques des prélèvements en CPRE

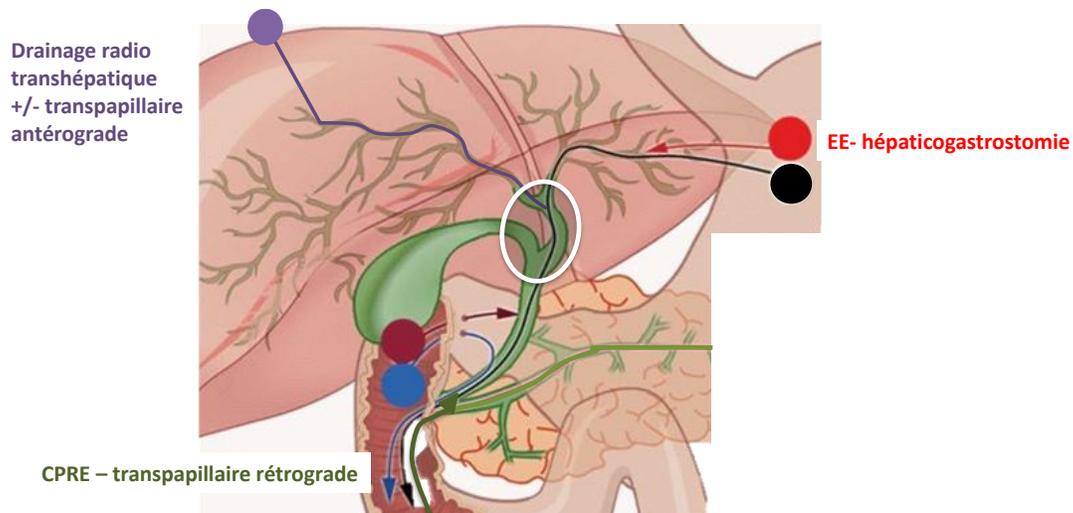
Méta-analyse de 9 études, 730 patients
63% de sténoses malignes

	Sensibilité	Spécificité
Brossage	45%	99%
Biopsies endocanalaire	45,1%	99,2%
Combinaison des 2 techniques	59,4%	100%

Navaneethan U et al. Gastrointest Endosc 2015

Drainage biliaire endoscopique des CCK péri-hilaires

Voies d'abord possibles pour le drainage biliaire



Comparaison des différentes techniques

Antibioprophylaxie

CPRE

- Abord transpapillaire sous contrôle scopique
- ✓ Pancréatite aiguë
- ✓ Angiocholite cholécystite
- ✓ Perforation

Radio

- Abord percutané sous contrôle radio
- ✓ Hémorragie
- ✓ Cholépéritoine
- ✓ Angiocholite

Echoendoscopie thérapeutique

- Abord transhépatique lors d'une ponction sous échoendoscopie
- ✓ Hémorragie
- ✓ Cholépéritoine
- ✓ Angiocholite
- ✓ Perforation

Pas/Peu de différence sur le succès technique
 Meilleur succès clinique
 Moins de complications
 Taux moins élevé de réinterventions
 Dépend de l'expertise des centres

CPRE : possibilité de pose de prothèse

Echoendoscopie thérapeutique : possibilité d'hépaticogastrostomie



Tumeurs résécables : Principes du drainage biliaire pré-chirurgical

- **Le bilan (TDM, IRM) doit être réalisé avant le drainage**
- La cholangio-IRM est l'examen de choix pour planifier la pose de prothèse(s)
- **Le drainage doit être discuté en RCP avec les chirurgiens hépatobiliaires et réalisé dans un centre expert**

- Drainage biliaire endoscopique de l'hémi-foie à conserver
- Associé à une embolisation portale de l'hémi-foie à retirer pour permettre la régénération hépatique du foie à conserver
- Prothèse(s) plastique(s) si chirurgie envisagée

Drainage biliaire endoscopique des CCK péri-hilaires

→ Principes du drainage biliaire palliatif

- Allonge la survie des patients, indispensable si une bilirubinémie normale est requise avant chimiothérapie
- Drainage le plus complet possible (> 50% du foie), drainage de tous les secteurs opacifiés à la cholangiographie
- Idéalement bilatéral avec prothèses métalliques non couvertes, association possible de plusieurs modalités de drainage
- Drainage externe percutané en dernier recours si échec ou impossibilité du drainage prothétique interne

→ Autres options

- Radiofréquence biliaire : un seul essai randomisé contrôlé : RF + prothèse (13,2 mois) > prothèse seule (8,3 mois) - $p < 0,001$ (Yang et al., 2018)
- Perspective : CPRE bimodale

→ Le drainage biliaire

- **Doit être précédé d'un bilan morphologique complet afin de déterminer la résécabilité.**
- **La cholangio-IRM est l'examen de choix pour planifier le drainage**
- **Est souvent le 1^e temps de la prise en charge thérapeutique**
- **Palliatif doit être le plus complet possible** (association de plusieurs modalités de drainage)

Nouveautés dans le traitement du cholangiocarcinome : chimiothérapie

→ Chimiothérapie en 1^e ligne

- En adjuvant dans les formes localisées, la capécitabine reste le standard
- Dans les formes avancées : cisplatine + gemcitabine

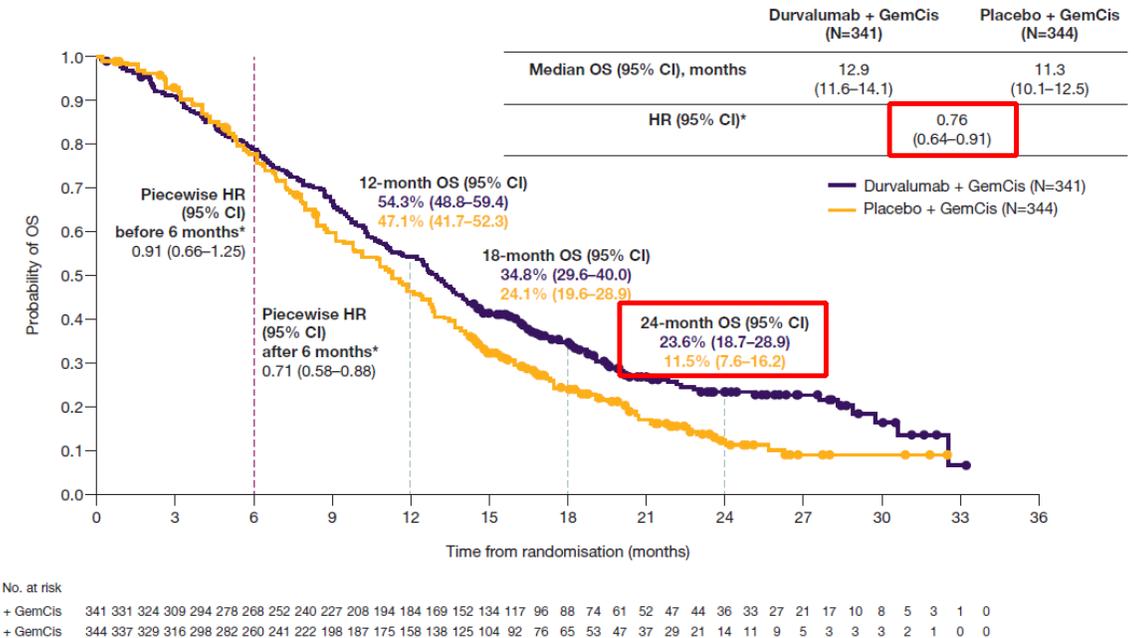
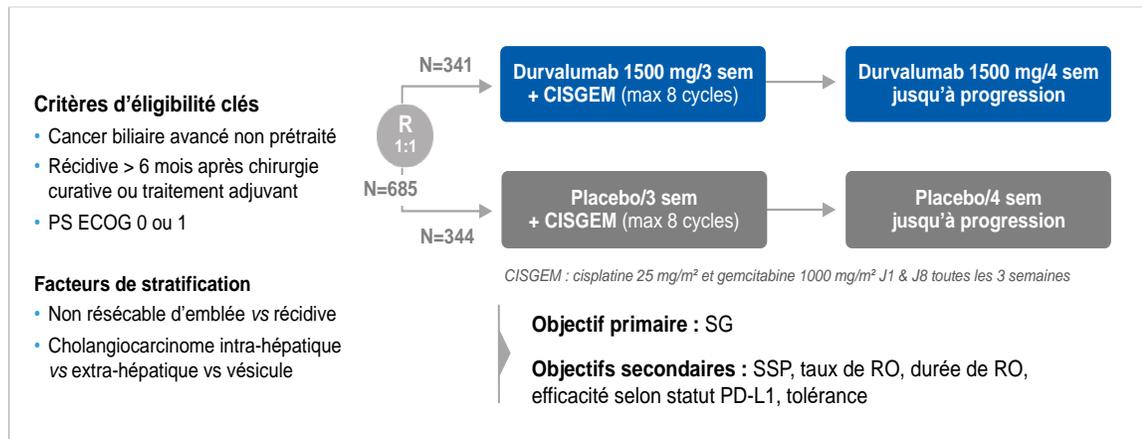
→ Chimiothérapie en 2^e ligne

- FOLFOX (étude NALIRICC NaI-IRI + LV5FU2 vs LV5FU2 négative (Vogel A et al., ESMO 2022, abstr 53MO). Pas de bénéfice en survie, plus de réponses mais toxicité G3 importante
- Effet différent dans le cholangiocarcinome intra ou extra hépatique ?

Critères	NALIRICC  NaI-IRI + LV5FU2 vs LV5FU2 en L2 (ESMO 2022 #53MO) N = 100	NIFTY  NaI-IRI + LV5FU2 vs LV5FU2 en L2 (Lancet Oncol 2021) N = 178	NIFE  NaI-IRI + LV5FU2 vs CISGEM en L1 (ESMO 2021 LBA10) N = 93
SG médiane (m)			
Pop globale	6.9 vs 8.2	8.6 vs 5.5	15.9 vs 16.3
CCK-IH	-	7.7 vs 5.3	14.2 vs 16.4
CCK-EH	-	8.8 vs 7.6	18.2 vs 6.3
SSP médiane (m)			
Pop globale	2.8 vs 2.3	7.1 vs 1.4 (SSP 6m : 30.6 vs 11.6%)	6.0 vs 6.9 (SSP 4m : 51.0 vs 59.5%)
CCK-IH	-	2.2 vs 1.2	3.5 vs 7.7 (SSP 4m : 41.2 vs 71.9%)
CCK-EH	-	8.8 vs 1.6	9.6 vs 1.8 (SSP 4m : 73.3 vs 20%)
RO (%)	14.3 vs 3.9	14.8 vs 5.8	24.5 vs 11.9

Nouveautés dans le traitement du cholangiocarcinome : immunothérapie

→ Etude de phase 3 TOPAZ-1



→ Etude positive sur tous les critères secondaires

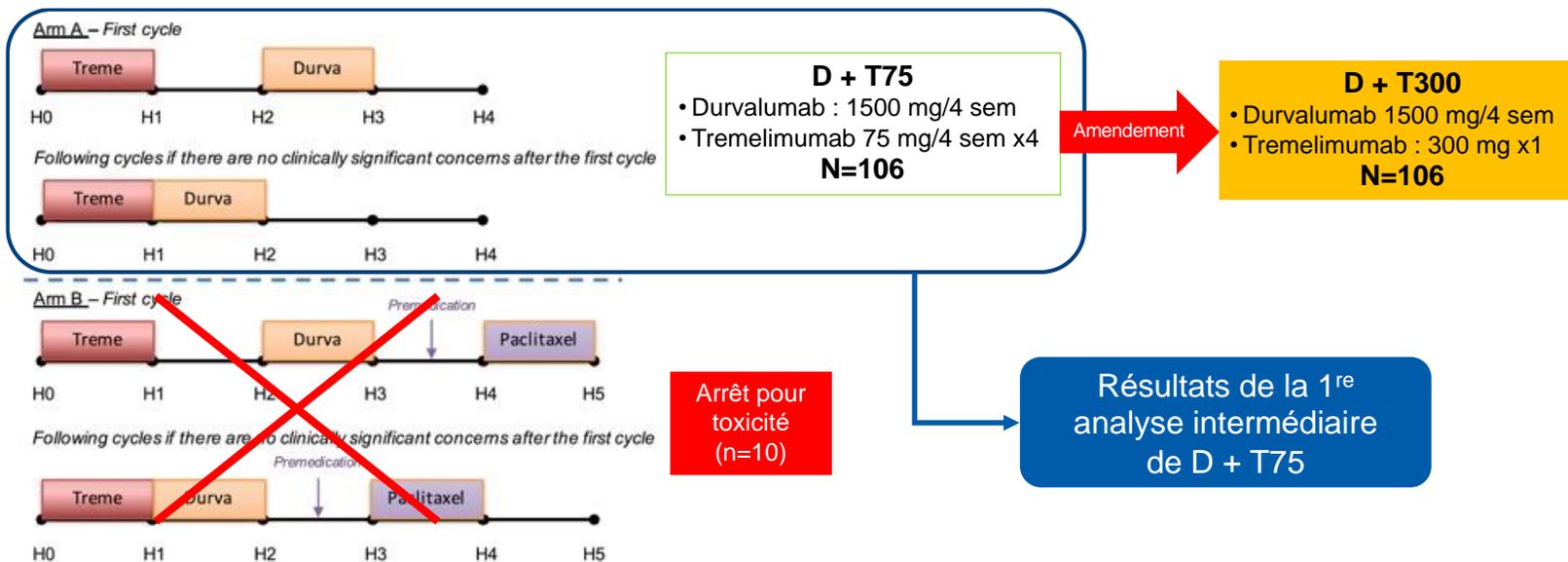
→ Bénéfice de l'IO dans tous les sous-groupes (sauf primitif vésicule biliaire et non asiatiques?).

Le bénéfice semble moins important si absence d'expression de PD-L1

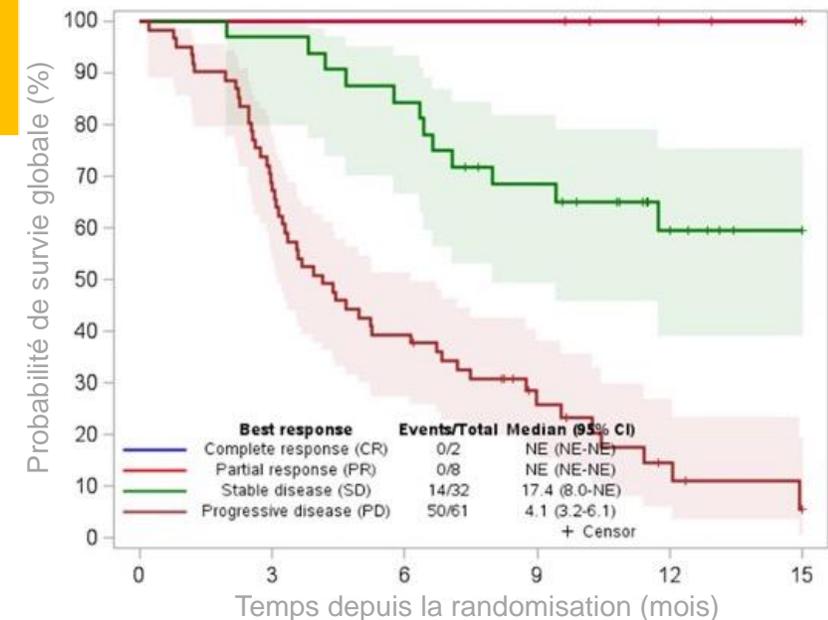
→ Avis favorable du CHMP le 14 novembre et disponible en accès précoce en France

Nouveautés dans le traitement du cholangiocarcinome : immunothérapie

- **Etude IMMUTECH** durvalumab ± trémélimumab + gemcitabine ± cisplatine en L1 : pas de bénéfice de la combinaison avec trémélimumab pour la réponse tumorale (Vogel A et al., ESMO 2022, abstr 52MO)
- **Etude IMMUNOBIL GERCOR PRODIGE 57** en L2 (Delays M et al., ASCO 2022 abstr 4108)



SG selon la réponse, analyse intermédiaire étude IMMUNOBIL PRODIGE 57



Nouveautés dans le traitement du cholangiocarcinome : immunothérapie

- **Distribution différente des anomalies moléculaires selon que le CCK est intra ou extra-hépatique**
- **Trastuzumab déruxtécan (T-DXd)** : phase 2 monobras, quelques réponses prolongées (pas dans le sous-groupe des HER2 faible), objectif principal non atteint et toxicité (pneumopathies interstitielles) (Ohba A et al., ASCO 2022, abstr 4006)
- **Etude KCSG-HB19-14** : trastuzumab + FOLFOX, TRO 29,4 %, SSP médiane 5,1 mois, SG médiane 10,7 mois (Lee C-K et al., Lancet 2022)

	Tous cancers biliaires, L2 stricte			Cancers biliaires HER2+, L2+			
	FU/LV <i>NIFTY¹/NALIRICC²</i>	FOLFOX <i>ABC-06³</i>	Nal-Iri + FU/LV <i>NIFTY¹/NALIRICC²</i>	Pertuzumab + Trastuzumab <i>MyPathway⁴</i>	Zanidatamab <i>NCT02892123⁵</i>	Trastuzumab- Deruxtecan <i>HERB⁶</i>	FOLFOX + Trastuzumab <i>KCSG-HB19-14⁷</i>
RO (%)	5,8/3,9	5,0	14,8/-	23,1	47,0	36,4	29,4
SSP (mois)	1,4/2,3	4,0	7,1/2,8	4,0	-	5,1	5,1
SG (mois)	5,5/8,2	6,2	8,6/6,9	10,9	-	7,1	10,7

1. C. Yoo, et al. Lancet Oncol 2021;22:1560-72. 2. A. Vogel, et al. ESMO 2022, Abs #53MO. 3. A. Lamarca, et al. Lancet Oncol 2021;22:690-701. 4. M. Javle, et al. Lancet Oncol 2021;22:1290-300. 5. F. Meric-Bernstam, et al. ASCO GI 2021, Abs #299. 6. A. Ohba, et al. ASCO 2022, Abs #4006. 7. CK. Lee, et al. ASCO 2022, Abs #4096.



- **Inhibition de FGFR2 : RLY-4008, inhibiteur spécifique, irréversible**
- **Etude de phase I/II ReFOCUS. Dans la phase d'extension, 50 % des patients prétraités >3 lignes. Meilleure tolérance qu'avec les inhibiteurs de FGFR2 non sélectifs (moins de diarrhée et hyperphosphatémie, pas de décollement de rétine)**

Paramètre	DRP2, 70 mg 1x/j (N=17)	Toutes doses (N=38)
Taux de réponse objective (TRO), n (% [IC95%])	15 (88,2 [63,6 – 98,5])	24 (63,2 [46,0 – 78,2])
TRO confirmé, n (% [IC95%])	14 (82,4 [56,6 – 96,2])	22 (57,9 [40,8 – 73,7])
Meilleure réponse, %		
• RP	82,4	57,9
• RP non confirmée	5,9	5,3
• Maladie stable	11,8	31,6
• Progression	-	5,3
• Réponse en cours, n/N (%)*	15/15 (100,0)	19/24 (79,2)
Taux de contrôle de la maladie, n (% [IC95%])	17 (100,0 [80,5 – 100,0])	36 (94,7 [82,3 – 99,4])
Sous traitement, n (%)	15 (88,2)	26 (68,4)

DRP2: dose recommandée en phase 2

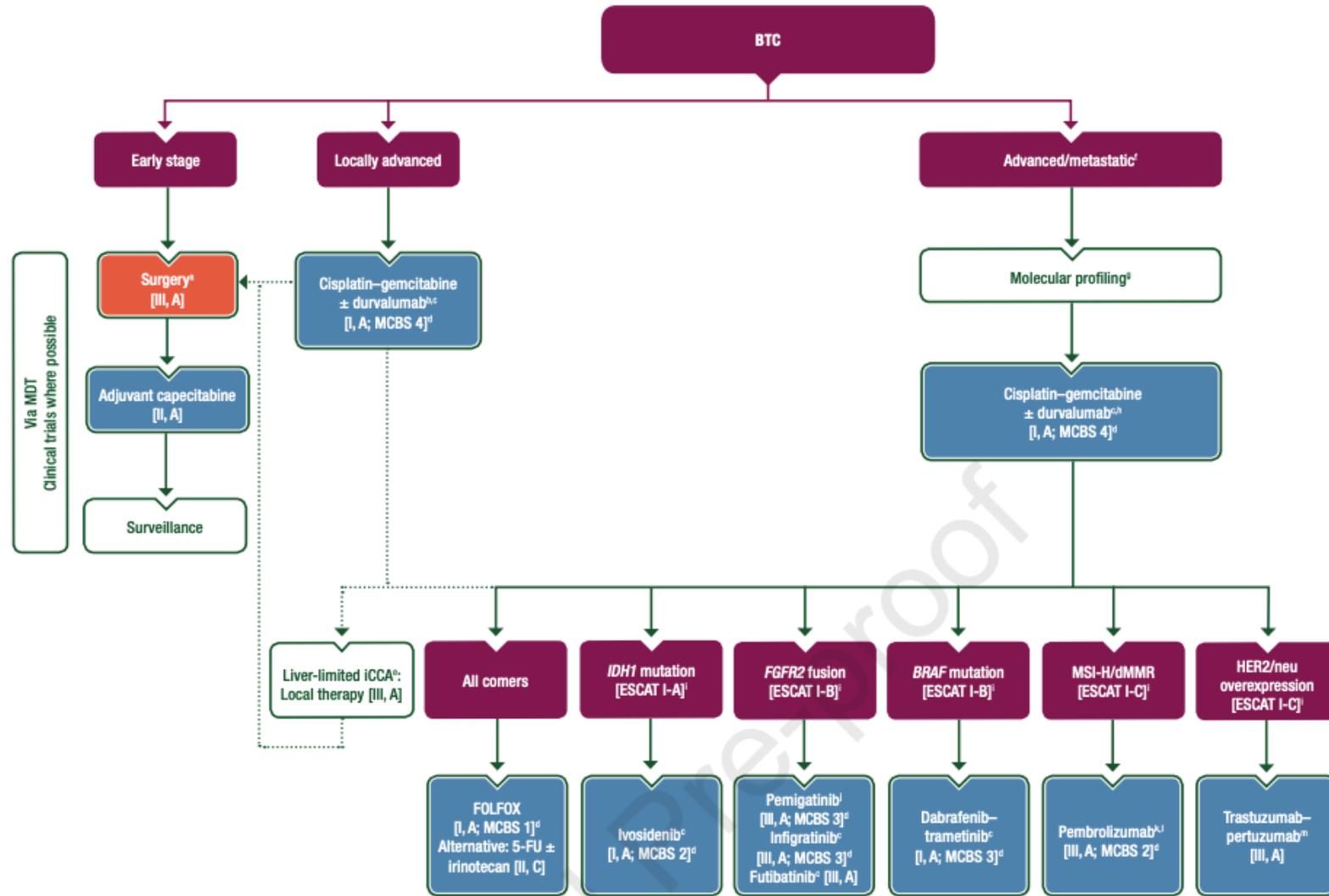
*Dont 2 patients ayant arrêté le traitement mais toujours en réponse sans progression.

	Derazantinib ¹ (ARQ087) N=103	Infigratinib ² (BGJ398) N=108	Pemigatinib ³ (INCB54828) N=107	Futibatinib ⁴ (TAS120) N=103	RLY-4008 ⁵ N=17
Taux de réponse (%) [IC ₉₅]	21,4% [13,9 – 30,5]	23,1% [15,6 – 32,2]	37,0% [27,9 – 46,9]	41,7% [32,1 – 51,9]	88,2% [63,6 – 98,5]
Taux de contrôle (%) [IC ₉₅]	75,7% [66,3 – 83,6]	84,3% [76,0 – 90,6]	82,4% [73,9 – 89,1]	82,5% [73,8 – 89,3]	100% [80,5 – 100]
Durée de réponse (mois) [IC ₉₅]	-	5,0 [3,7-9,3]	8,1 [5,7-13,1]	9,5 [7,6-10,4]	-
SSP (mois) [IC ₉₅]	8,0 [5,5 – 8,3]	7,3 [5,6 – 7,6]	7,0 [6,1 – 10,5]	8,9 [6,7 – 11,0]	-
SG (mois) [IC ₉₅]	15,9 [12,5 – 22,6]	12,2 [10,7 – 14,9]	17,5 [14,4 – 22,9]	20,0 [16,4 – 24,6]	-
Phase III en cours en L1	-	PROOF	FIGHT-302	FOENIX-CCA3	-

1: Droz dit Busset et al. ESMO 2021. 2: Javle M et al. Lancet Gastroenterol Hepat 2021;6:803-15. 3: Abou-Alfa G et al. Lancet Oncol 2020, ASCO 2021. 4: Goyal L et al. ASCO 2022, Abs #4009. 5: Hollebecque A et al. ESMO 2022, Abs #LBA12.

Hollebecque A, et al. ESMO® 2022, abstr LBA12

Nouveautés dans le traitement du cholangiocarcinome : thérapies ciblées



Vogel A et al., Ann Oncol 2022



Hépatocarcinome



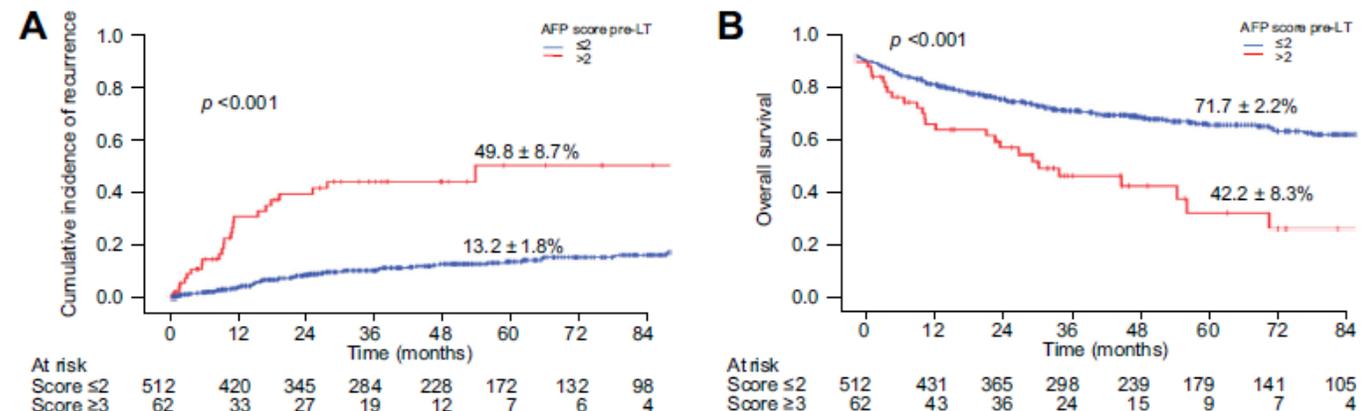
Transplantation hépatique pour CHC

- Greffon à donneur décédé : ressource rare, à ne pas « gaspiller »
- Taux global de rechute à 5 ans après transplantation hépatique (TH) : 16 %
- **Critères d'accès à la TH**
 - Historiques : critères de Milan, très stricts (Mazzaferro et al., NEJM 1996), 8 % de récurrence à 5 ans
- **En France, l'ABM a adopté le modèle AFP** (score 0-2) au lieu des critères de Milan pour l'attribution des greffons (taille du plus gros nodule, nombre de nodules et valeur de l'AFP) : certains patients transplantables selon critères de Milan ne le sont plus et inversement

Score AFP

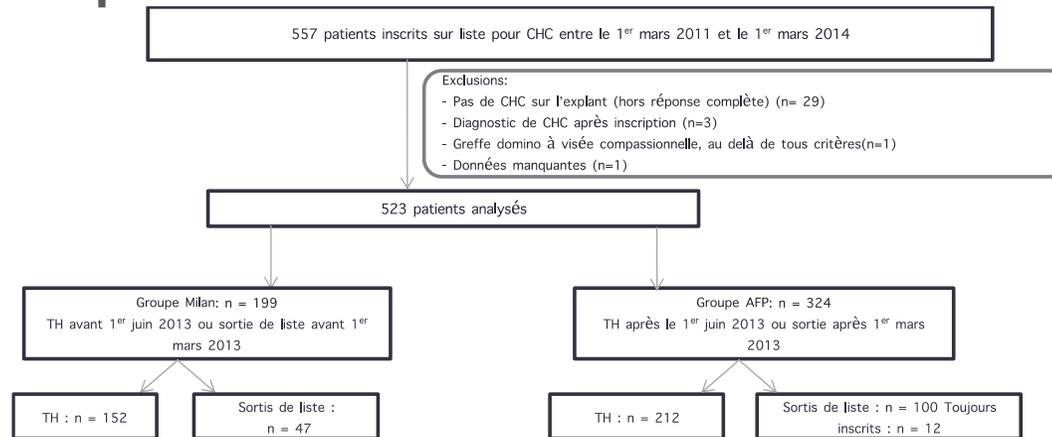
Variables	Points
Largest diameter, <i>cm</i>	
≤3	0
3–6	1
>6	4
Number of nodules	
1–3	0
≥4	2
AFP level, <i>ng/mL</i>	
≤100	0
100–1000	2
>1000	3

Validation externe du modèle AFP

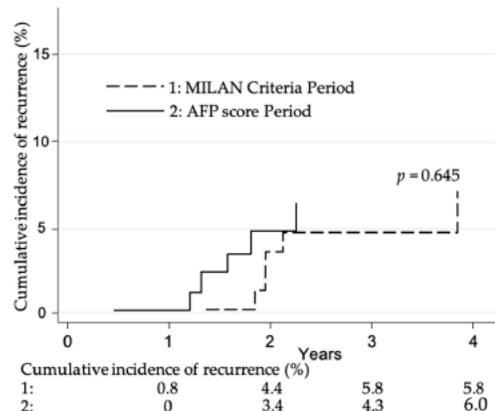


Transplantation hépatique pour CHC

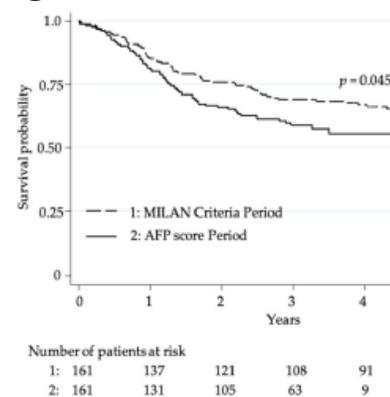
→ Etude rétrospective, multicentrique, données de vie réelle de TH, critères de Milan ou modèle AFP selon la période



Incidence cumulée de récurrence



Survie globale avec score de propension



Facteurs de risque de récurrence

Risk factors	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	SHR	95% CI	p	SHR	95% CI	p
AFP group/Milan group	1.82	0.96-3.48	0.067	2.34	1.16-4.73	0.017
AFPsc-diag > 2	2.56	1.32-4.95	0.005	NS		
Treatment to avoid transplantation	2.01	1.09-3.71	0.025	2.24	1.20-4.17	0.011
Number of preemptive treatments	1.33	2.11	0.222			
Child B	0.90	0.45-1.80	0.760			
Meld>20	0.69	0.22-2.15	0.520			
AFPsc-listing > 2	1.87	0.50-7.00	0.354			
Pre-LT bridging treatments	3.43	1.08-10.87	0.036	NS		
Number of bridging treatments	1.37	1.13-1.65	0.001			
Downstaging policy	3.54	1.94-6.48	< 0.001	2.50	1.30-4.81	0.006
Waiting time	1.02	0.99-1.05	0.274			
Waiting time > 14.5 months	2.02	1.06-3.84	0.032	NS		
Last AFPsc > 2	5.97	2.74-13.02	<0.001	2.58	1.06-6.30	0.038
Macrovascular invasion	5.98	3.07-11.67	<0.001			
Microvascular invasion	5.58	3.02-10.33	<0.001	2.61	1.17-5.81	0.018
Satellites nodules	2.59	1.38-4.84	0.003			
Presence of intermediate differentiation	3.13	1.10-8.94	0.033			
Presence of poor differentiation	7.55	2.28-25.0	0.001			
Necrosis	0.97	0.91-1.05	0.472			
AFPsc-explant > 2	6.85	3.69-12.71	<0.001	2.82	1.14-6.99	0.025
Cholangiocarcinoma component	6.98	3.46-14.10	<0.001	5.22	2.65-10.30	<0.001

Brusset B. et al Cancers 2021

Transplantation hépatique pour CHC

- **Pas de marqueurs prédictifs du succès de la TH; ADN tumoral circulant, biologie moléculaire... en cours d'évaluation**
- **Mieux vaut adresser en excès; éligibilité à la TH pour tous malades sans invasion vasculaire et sans métastase extra-hépatique**
- **Le bilan pré TH est plutôt réalisé au moment de la récurrence qu'au moment du diagnostic initial**
- **Sur-risque de récurrence en cas de TH après downstaging**

Transplantation hépatique pour CHC

Traitements systémiques et TH

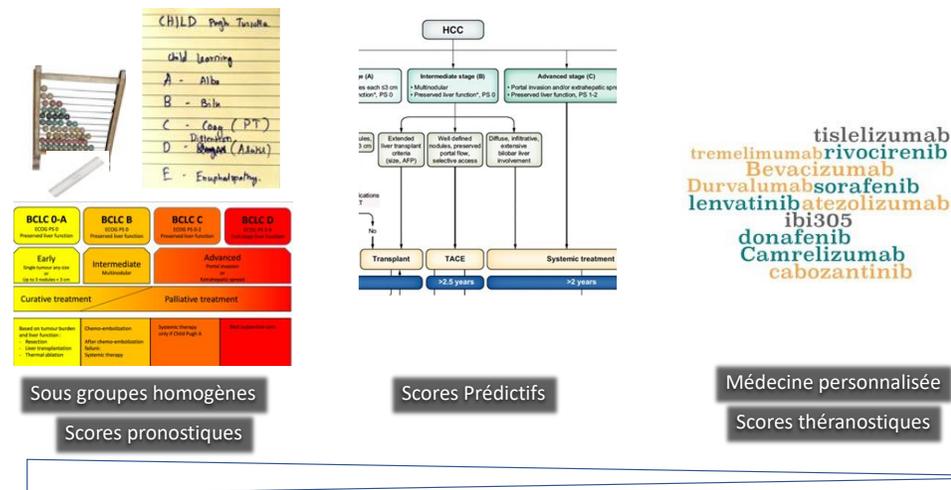
- Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) : tolérance difficile et efficacité limitée en post TH
- Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) : données contradictoires en pré TH ; en post TH, très peu de cas décrits, seulement 22 pour récurrence de CHC, résultats péjoratifs : à éviter

	Rejection, n (%)	Progressive disease, n(%)	Partial response, n (%)	Complete response n (%)	Death, n (%)	Death secondary to rejection n (%)
Current cancer						
HCC, n = 22	7(31.8%)	14(63.6%)	0	2(9.1%)	13(59.1%)	4(18.2%)
Melanoma, n = 10	4(40%)	3(30%)	1(10%)	3(30%)	3(30%)	2(20%)
Squamous cell carcinoma/squamous cell cancer, n = 5	1(20%)	2(40%)	2(40%)	0	2(40%)	0
Melanoma + HCC, n = 1	1(100%)	0	0	1(100%)	0	0
Non-small cell lung cancer, n = 1	0	1(100%)	0	0	0	0
Colon adenocarcinoma, n = 1	0	0	1(100%)	0	0	0

Zhang P et al. *Transplantation Reviews* 2022

Scores pronostiques du CHCO

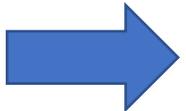
- Score pronostiques peu utiles pour l'aide à la décision thérapeutique, les scores prédictifs de la réponse au traitement sont plus pertinents (idéalement théranostiques mais non disponibles actuellement)
- Il existe de très nombreux scores : lequel utiliser ?



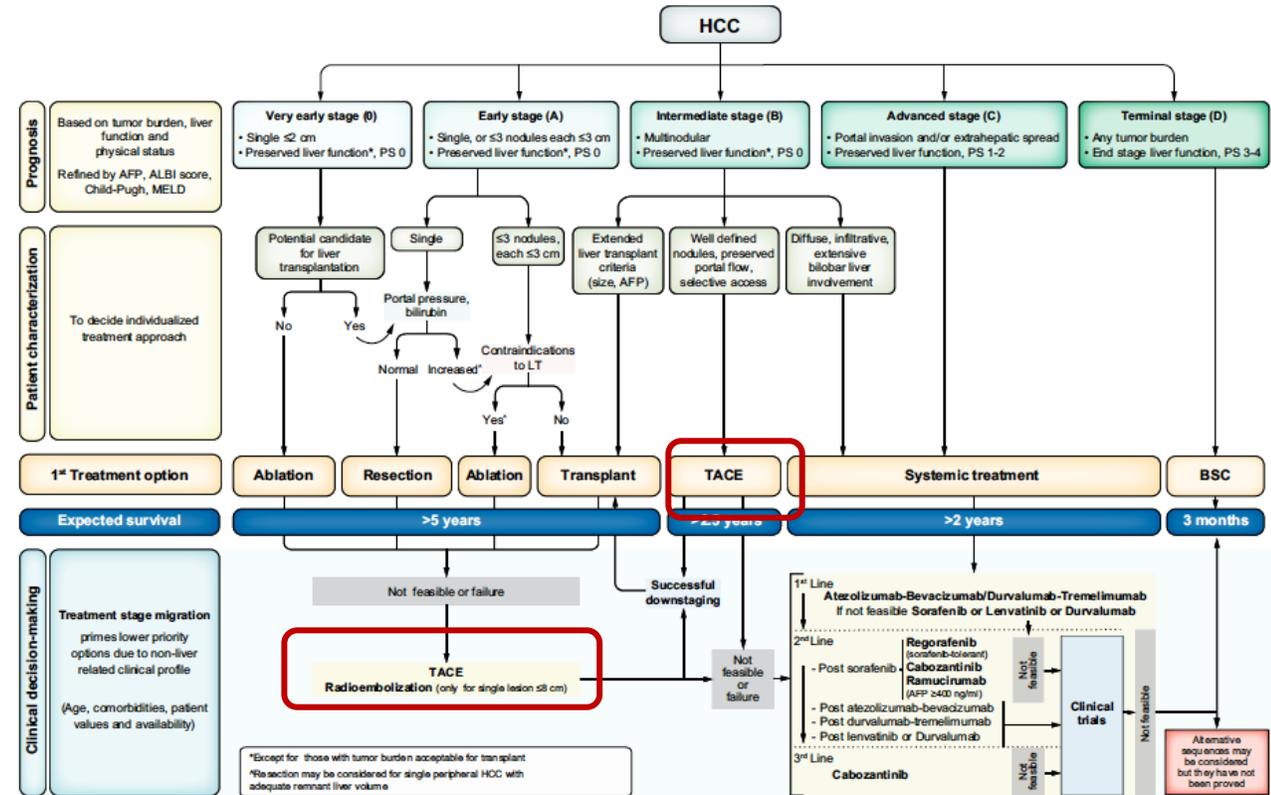
- Les scores pronostiques sont utiles pour constituer des groupes homogènes de patients pour les études cliniques
- Pour l'aide à la décision thérapeutique, les scores prédictifs sont les plus utiles (ALBI)
- En pratique, peu utilisés, ne remplacent pas la relation médecin-malade et l'expérience

Quand proposer une chimioembolisation dans le CHC ?

- Indiquée pour les stades intermédiaires BCLC B (mais stade très hétérogène) ou pour certains patients aux stades plus précoces (Reig M et al., 2022)
- Mais médianes de survie après TACE très hétérogènes



Il faut identifier les patients bons candidats au delà du score BCLC



Reig M et al., J Hepatol 2022

Quand proposer une chimioembolisation dans le CHC?

- **Proposition de sous-scores B1, B2 et B3** (Vitale A et al., Liver Int 2019)
- **Score six and twelve** (Wang Q et al., J Hepatol 2019)
- **Caractéristiques tumorales** : la masse tumorale n'est pas tout, il faut évaluer l'ensemble des critères d'agressivité
 - Facteurs liés à l'agressivité : taux AFP < 200 ou < 400 ng/ml (HAP score); à l'imagerie, forme non infiltrante, sans extension endoportale, riche vascularisation artérielle, pas ou peu de critères de faible différenciation, forte restriction de la diffusion en IRM, fort lavage lésionnel, TEP ¹⁸F-FDG positive, formes histologiques (sous-types, génomique)
- **Aspects techniques** : pouvoir dévasculariser totalement les tumeurs car la dévascularisation partielle est un facteur d'aggravation (rebond lié à l'hypoxie).

Tumeurs les moins favorables :
S1 et S4, vascularisation extrahépatique

→ **Choix orienté selon une hiérarchie thérapeutique**

TUMOR STAGE										
Diameter (cm)	< 2	≤ 3	≤ 5	3-5	> 5	≤ 5	> 5	> 5	Any	
Number of nodules	1	2-3	1	2-3	1	> 3	2-3	> 3	Any	
Vascular invasion (VI) and/or metastases	No	No	No	No	No	No	No	Intrahep-VI	Any Extrahep-VI or Metastases	
FUNCTIONAL SCORE	 CPS ≤ 9 and PST 0 or CPS ≤ 7 and PST 1-2								 CPS 8-9 and PST 1-2, or CPS > 9, or PST > 2	
STAGES	0	A	B1	B2	B3	C	D			
THERAPY	Expected median survival (months)									
Best supportive care	31	22	18	17	10	9	3			
Systemic therapy	36	30	24	22	16	14				
Intra-arterial therapies	55	45	35	33	23					
Ablation	80	65	50	48	33					
Liver resection	101	83	64	62	36					
Liver transplantation	120	112	91	90						117

EVALUER AGRESSIVITE TUMORALE

TACE Radio-embolisation

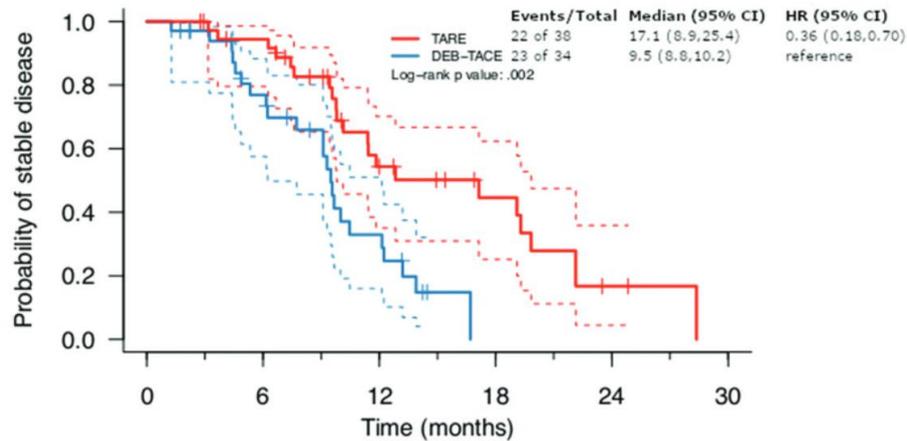
Vitale A et al., Liver Int 2019



Quand proposer une radioembolisation dans le CHC?

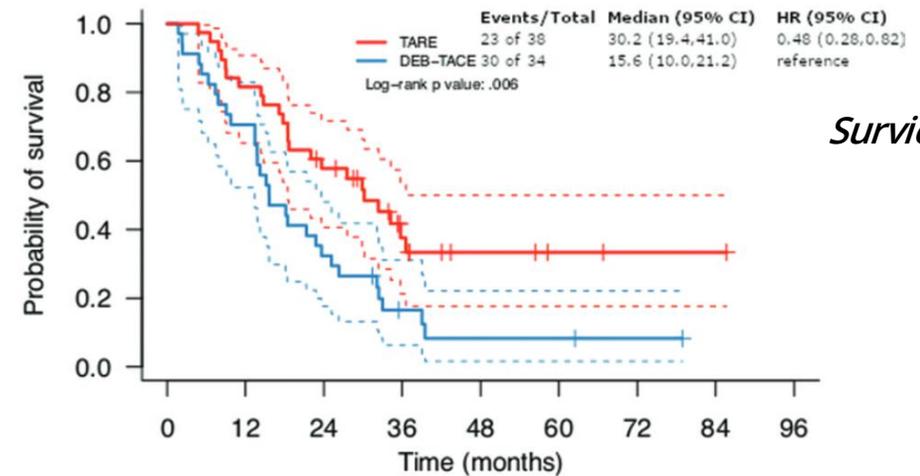
- Avant de réaliser une radioembolisation sélective (SIRT), importance du work-up au $^{99m}\text{Tc-MAA}$ pour le ciblage, l'évaluation de la dose administrée à la tumeur et au lobe, la présence éventuelle de shunt hépatopulmonaire et la fixation extra-hépatique. Puis administration de particules chargées à ^{90}Y ou ^{166}Ho .
- Deux études randomisées de phase 2 ont comparé TACE et SIRT : supériorité de la SIRT (Salem R et al., Gastroenterology 2016 et Dhont E et al., Radiology 2022)

Survie sans progression



participants at risk	0	6	12	18	24	30
TARE	38	36	33	26	15	11
DEB-TACE	34	30	22	16	8	1

Dhont E et al., Radiology 2022



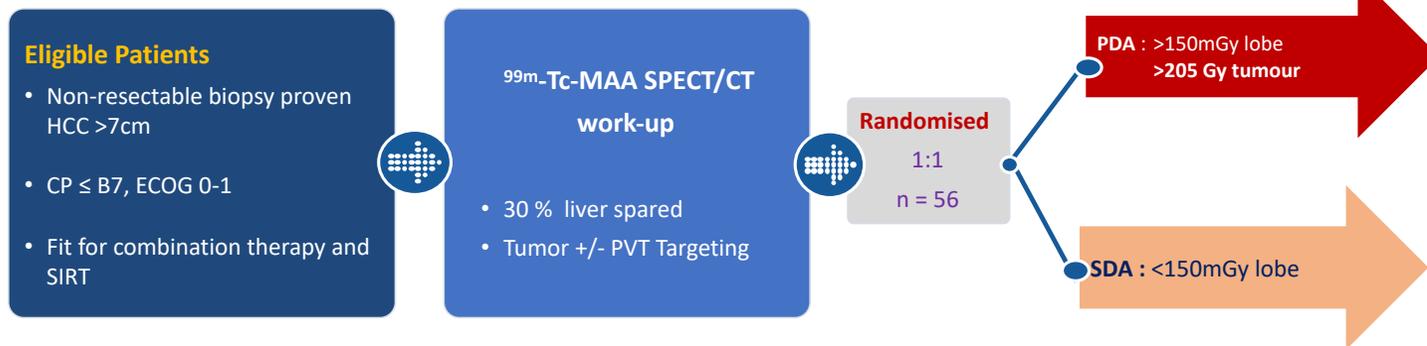
Survie globale

participants at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
TARE	38	31	21	9	4	2	1	1	0
DEB-TACE	34	24	11	4	2	2	1	0	0

Quand proposer une radioembolisation dans le CHC?

→ **Elément le plus important : dose que l'on délivre à la tumeur. Intérêt de la dosimétrie individualisée**

Etude DOSISPHERE-01



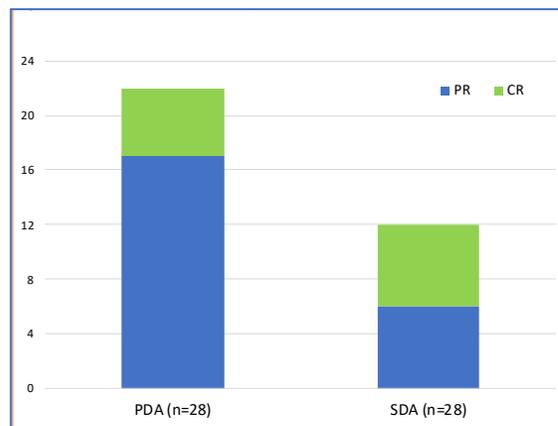
PDA : personalized dosimetry approach
SAD standard dosimetry approach

Complications: ≥ grade 3 AE

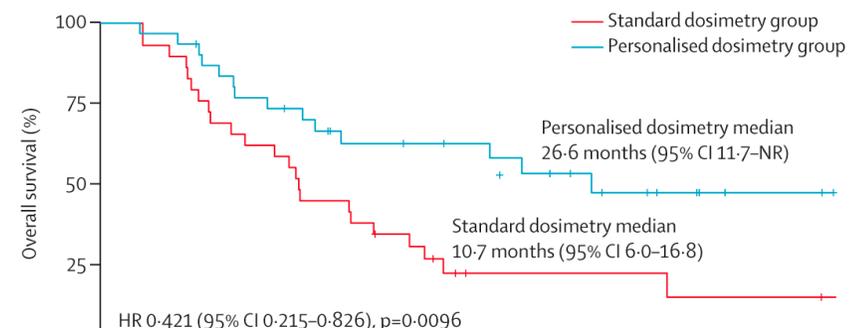
PDA = 5.7 %

SDA = 14.2%

Taux de réponse (critère principal)



Survie globale

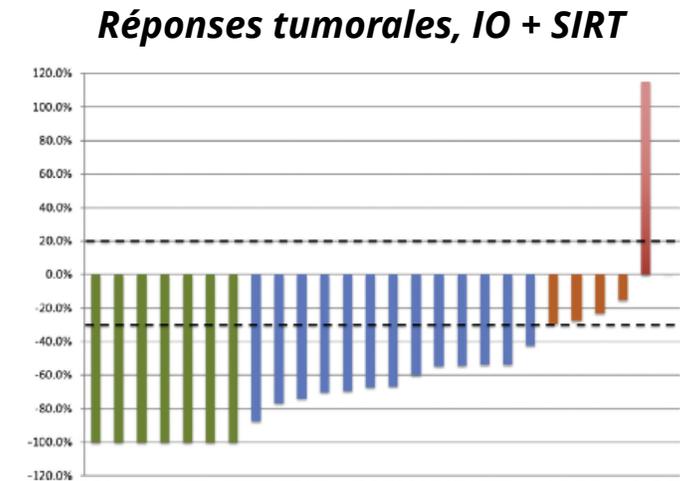


Number at risk (number censored)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Standard dosimetry group	29 (0)	23 (0)	17 (0)	9 (1)	3 (4)	3 (4)	3 (4)	2 (4)	1 (5)
Personalised dosimetry group	31 (0)	29 (0)	21 (2)	16 (4)	14 (6)	10 (8)	6 (11)	2 (15)	0 (17)

Garin E et al., Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021

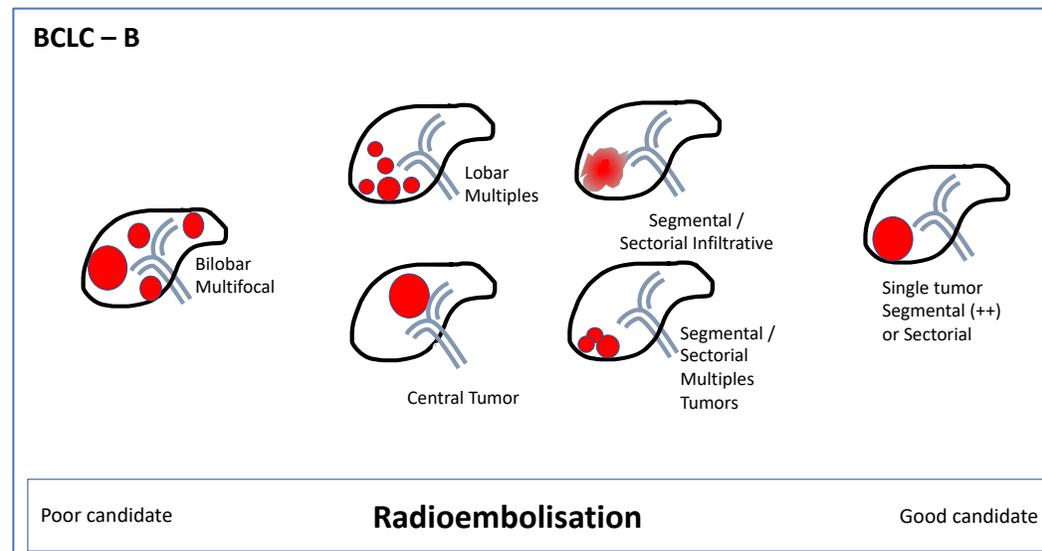
Quand proposer une radioembolisation dans le CHC ?

- **Perspectives : association à l'immunothérapie (IO) car la SIRT peut être immunostimulante**
 - Etude en cours HOLMBRAVE atézolizumab + bévacicumab + ¹⁶⁶Ho SIRT
 - Données rétrospectives chez 26 patients, ICI administrés dans les 90 jours de la SIRT ⁹⁰Y. SG médiane 17,2 mois et SSP médiane 5,7 mois, à partir de la 1^e IO; peu de toxicités (Zhan et al., 2019)
- **Administration intra-artérielle de ChT (FOLFOX) : supérieur à TACE?** (Li et al., J Clin Oncol 2021; Lyu et al. J Clin Oncol 2021)



Zhan C et al. J Vasc Interv Radiol 2019

Bonnes indications de la SIRT





TACE ou SIRT : le débat

- Le carcinome bilobaire est une mauvaise indication de SIRT car il est difficile d'avoir une dose intensité suffisante; une TACE séquentielle est préférable (bien que les résultats dans ce cas soient mitigés mais les traitements systémiques ne sont souvent pas plus efficaces)
- En cas de tumeur centrale, il faut faire 2 tests au ^{99m}Tc -MAA car la tumeur reçoit une vascularisation bilatérale :
 - TACE préférable ?
- Avantage de la SIRT : on a un biomarqueur prédictif de la réponse, c'est le work-up au ^{99m}Tc -MAA. Si on utilise une dose suffisante, on sait qu'on obtiendra une réponse. Lorsque le bilan est défavorable, on choisit une autre stratégie que la SIRT
 - **La décision de SIRT ne peut être prise qu'après le work-up au ^{99m}Tc -MAA**
- Il faut conserver au moins 30-40 % de foie sain dans tous les cas
- Environ 600 patients sont traités par SIRT en France chaque année
- La TACE est contraindiquée en cas de tumeurs infiltrantes et très multifocales
- La radioembolisation (lorsque le work-up est favorable) permet de diminuer le stade/contrôler la maladie. N'empêche pas le recours au traitement systémique et travaille de concert... en augmentant le volume de foie restant des patients potentiellement résecables : évite une étape supplémentaire (embolisation portale) longue sur foie de cirrhose

Nouveautés dans le traitement du CHC avancé



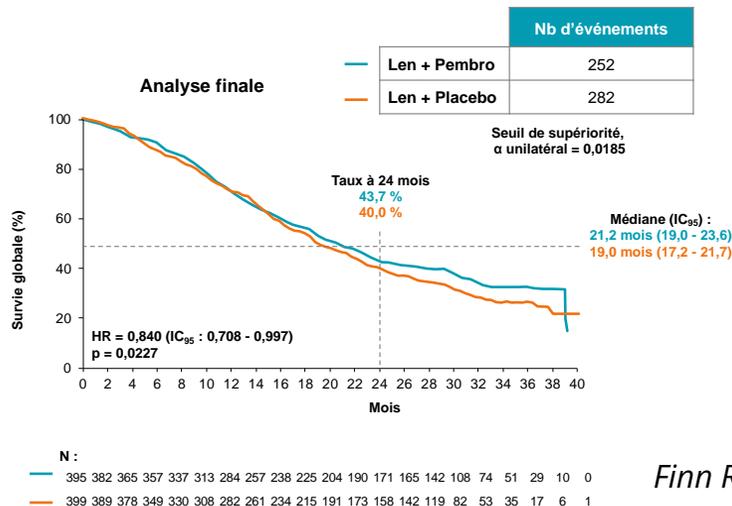
- **Etude CheckMate 459** (nivolumab vs sorafénib) négative mais courbes de survies toujours favorables pour l'IO et quelques longs répondeurs (Yau T et al., Lancet Oncol 2022)
- **Etude Rationale-301** : non infériorité du tislélizumab vs sorafénib pour la SG (supériorité non démontrée) (Qin S et al., ESMO 2022 abstr LBA36)
- **Etude HIMALAYA** : bénéfique en SG significatif pour trémélimumab (1 dose) + durvalumab, non significatif pour durvalumab seul vs sorafénib (Abou-alfa G et al., NEJM Evid 2022). Selon une analyse *post hoc*, bénéfique plus marqué pour les scores ALBI 2/3
- **Ciblage de CTLA-4 + PD-1** : attente des résultats de CheckMate-9DW nivolumab + ipilimumab vs sorafénib ou lenvatinib en L1
- **Atézolizumab + bévaccizumab : études IMbRAVE 150 et ORIENT 32**
 - Nouveau standard

Synthèse des résultats CM-459, IMbRAVE 150 et ORIENT 32

PATIENTS (%)	PHASE III CHEKMATE 459		PHASE III IMbRAVE 150		Phase III ORIENT 32	
	NIVO (N=371)	SORAF (N=372)	ATEZO+BEV (N=336)	SORAF (N=165)	SINTILIMAB + BEV (N=380)	SORAF (N=191)
ECOG 0/1%	73/27	70/30	62/38	62/38	48/52	48/52
BCLC B/C %	14/82	17/78	15/82	16/81	15/85	14/86
MVI %	33	32	38	43	28	26
Extrahepatic spread %	60	56	63	56	73	75
Etiology Hepatitis C	23	23	21	22	2	4
Etiology Hepatitis B	31	31	49	46	94	94
Etiology non viral	45	45	30	32	4	2
ORR (%) RECIST	16	7	27 (30)	12 (11)	24 (1)	8 (0)
DCR (%) RECIST	55	58	74	55	72	64
DoR Median, months	23.3	23.4	18.1	14.9	NE	9.8
PFS, Median, months	3.7	3.8	6.8	4.3	4.6	2.8
OS, Median, months HR	16.4 HR=0.85	14.7	19.2 HR=0.58	13.2	NR HR=0.57	10.8

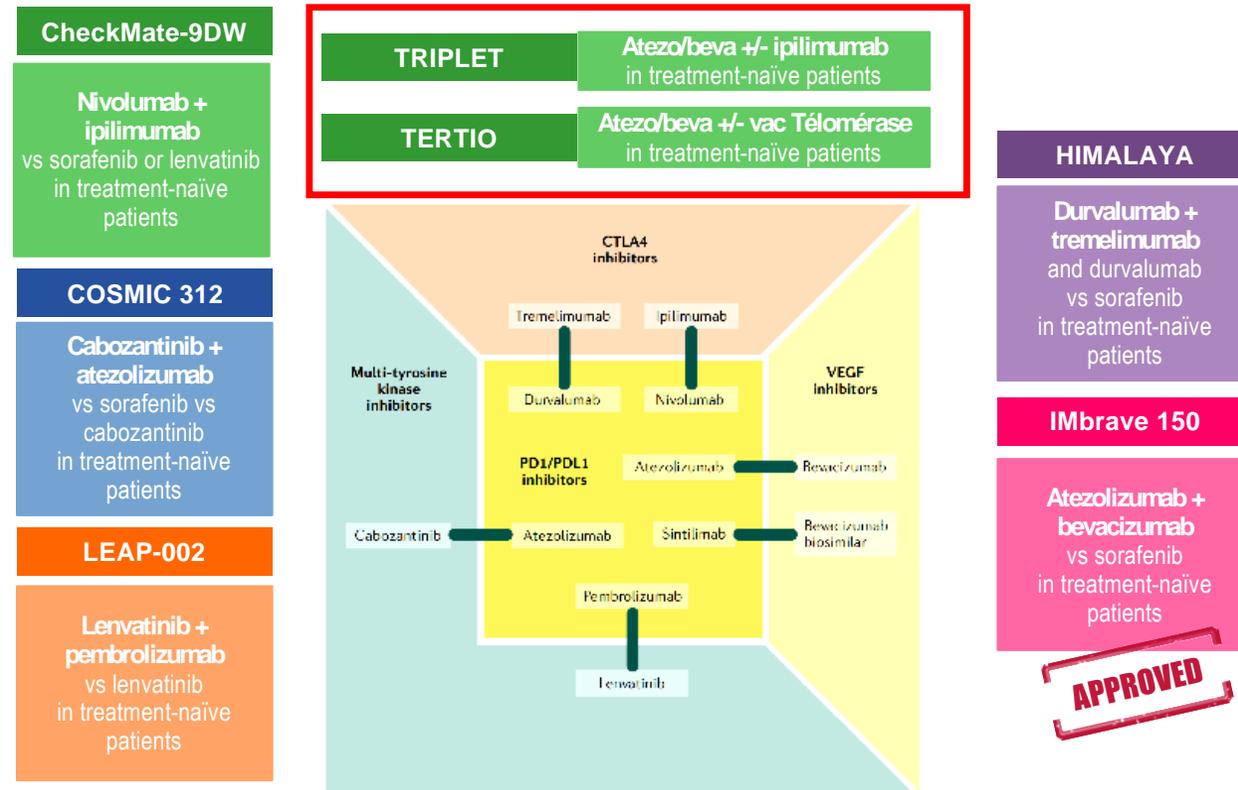
Nouveautés dans le traitement du CHC avancé

- **Camrélizumab + rivocéránib vs sorafénib en L1 : bénéfique significatif en SSP et SG** (Qin S et al., ESMO 2022 abstr LBA35)
- **Etude LEAP-002 : pembrolizumab + lenvatinib vs lenvatinib + placebo : SG de 21,2 mois dans le bras pembro-lenva mais étude négative avec 19 mois de SG dans le bras placebo-lenva** (Finn RS et al., ESMO 2022 abstr LBA34) ; toxicité importante dans les 2 bras, Els de grade ≥3 chez 62,5 % et 57,5 % des patients respectivement



Finn RS et al., ESMO 2022 abstr LBA34

Synthèse des études récentes, CHC avancé

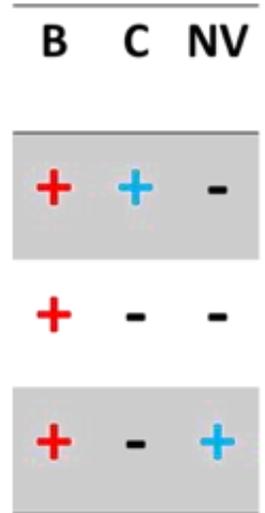
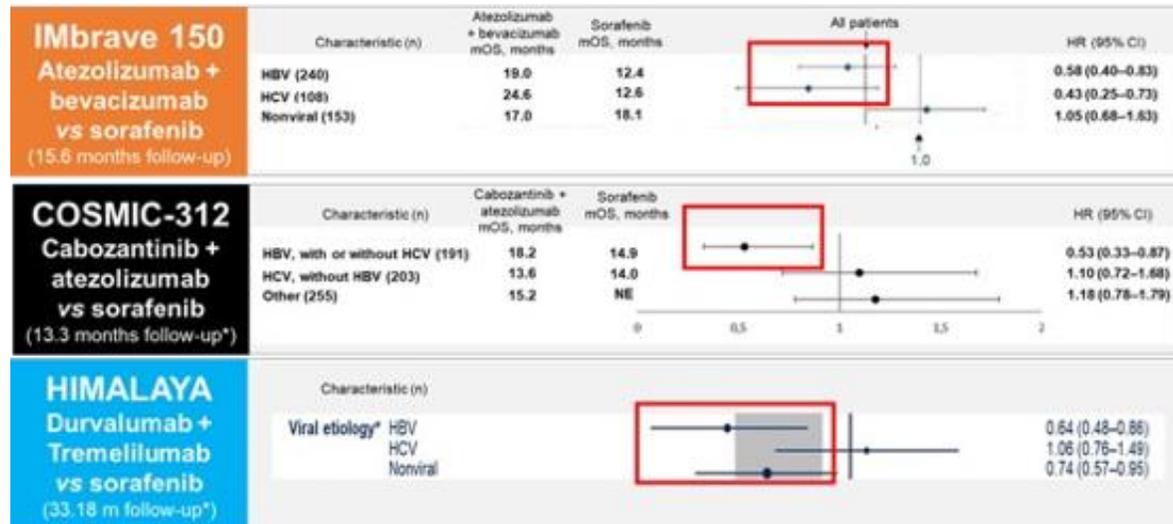


Nouveautés dans le traitement du CHC avancé



→ Biomarqueurs prédictifs de la réponse ?

- Expression de PD-L1 pour les ICI
- Signatures inflammatoires
- Etiologie du CHC : bénéfice de l'IO quand VHB ?



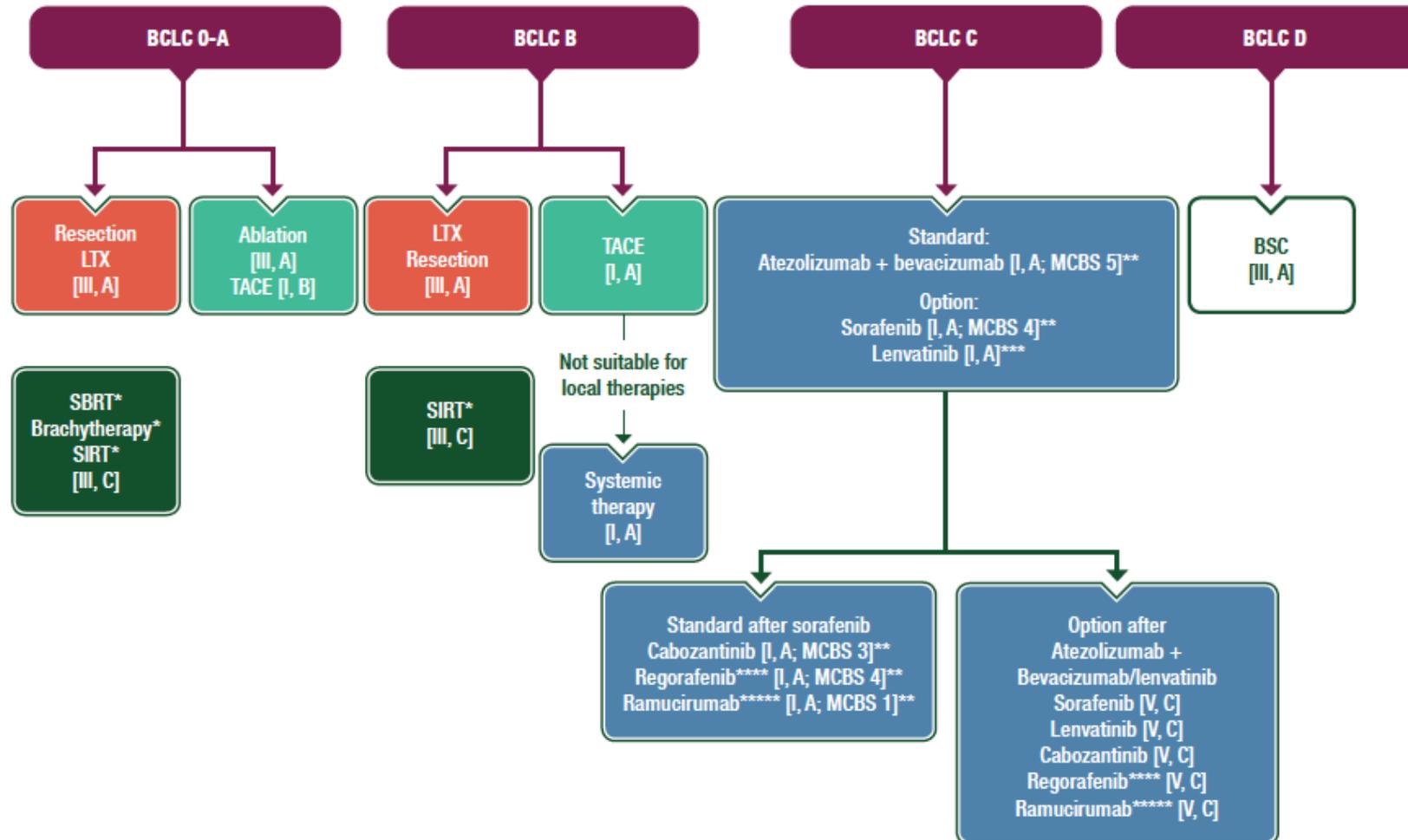
Efficacité par sous-groupes, étude HIMALAYA

Parameter	HBV (n=360)			HCV (n=321)			Nonviral (n=490)		
	STRIDE (n=122)	Durvalumab (n=119)	Sorafenib (n=119)	STRIDE (n=110)	Durvalumab (n=107)	Sorafenib (n=104)	STRIDE (n=161)	Durvalumab (n=163)	Sorafenib (n=166)
ORR, n (%)	26 (21.3)	17 (14.3)	6 (5.0)	39 (35.5)	24 (22.4)	10 (9.6)	29 (18.0)	31 (19.0)	10 (6.0)
DCR, n (%)	72 (59.0)	59 (49.6)	58 (48.7)	72 (65.5)	62 (57.9)	73 (70.2)	92 (57.1)	92 (56.4)	105 (63.3)
Median TTR (IQR), months	1.91 (1.81-3.78)	1.94 (1.84-3.71)	2.83 (1.01-3.88)	3.55 (1.87-5.42)	1.97 (1.87-3.75)	7.33 (1.87-11.01)	2.07 (1.01-3.78)	3.68 (1.87-5.62)	3.65 (1.81-3.81)
Median DoR (IQR), months	25.69 (11.99-NR)	9.46 (3.84-NR)	17.00 (3.52-28.55)	13.54 (5.55-NR)	12.94 (6.36-27.43)	15.74 (4.76-25.99)	13.21 (5.65-NR)	13.83 (7.43-NR)	6.01 (4.01-18.43)

DCR, disease control rate; DoR, duration of response; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; ORR, objective response rate; TTR, time to response; NR, not reached.

Chan S et al., ESMO 2022 poster 714P

Nouveautés dans le traitement du CHC avancé



Vogel A et al., ESMO guidelines update 2021



Côlon



Tumeurs coliques localement avancées : contre le traitement néoadjuvant

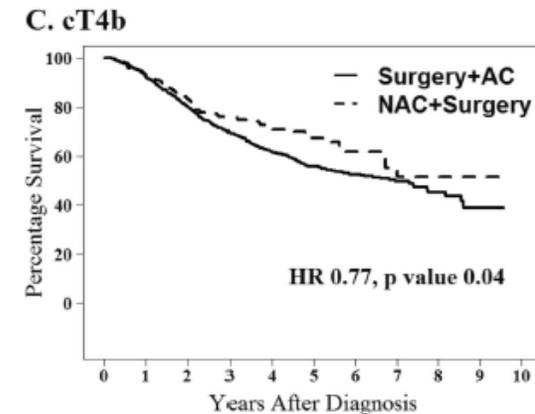
- **Un grand nombre de patients est guéri par la chirurgie seule** (87 % de survie sans rechute à 3 ans pour les tumeurs T1/T3 et T3 < 5 mm)
- **Il est difficile d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de la ChT néoadjuvante**

Grande variabilité inter-observateur pour le scanner et faible corrélation entre stade radiologique et pathologique

Dans l'étude FOxTROT, 50 % des T4 au scanner étaient pT3

Dans l'étude PRODIGE 22, surestimation du stade par le scanner dans 33 % des cas

- Analyse de la base de données des cancers aux Etats-Unis 2006-2014 (n=27 575) : amélioration de la survie en cas de ChT néoadjuvante uniquement pour les tumeurs T4b



Survie globale après appariement sur score de propension

Huh J et al., Ann Oncol 2012

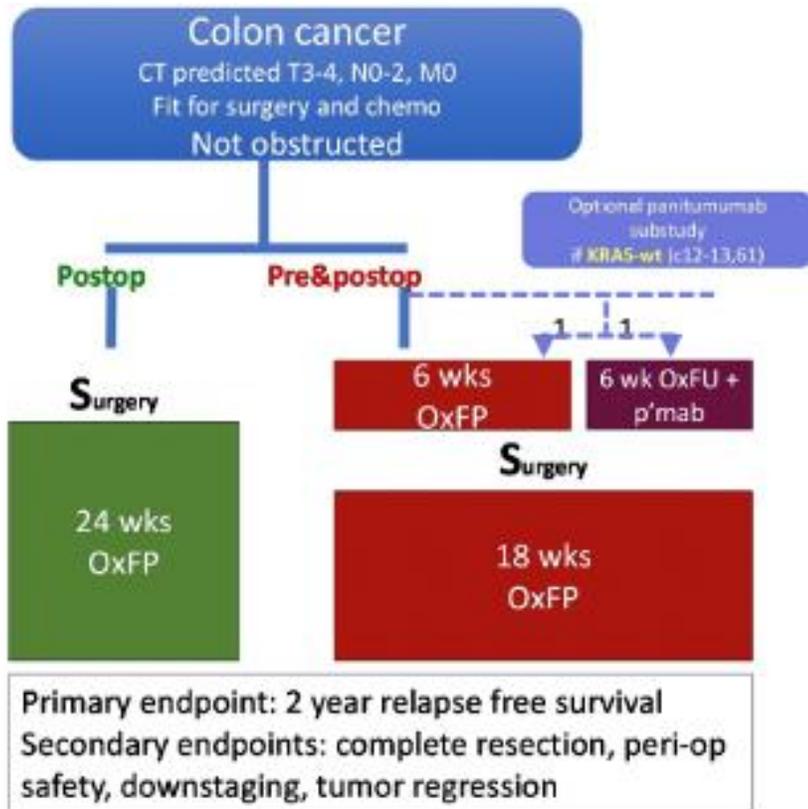
FOxTROT Lancet Oncol 2012

Karoui M et al., Ann Surg 2020

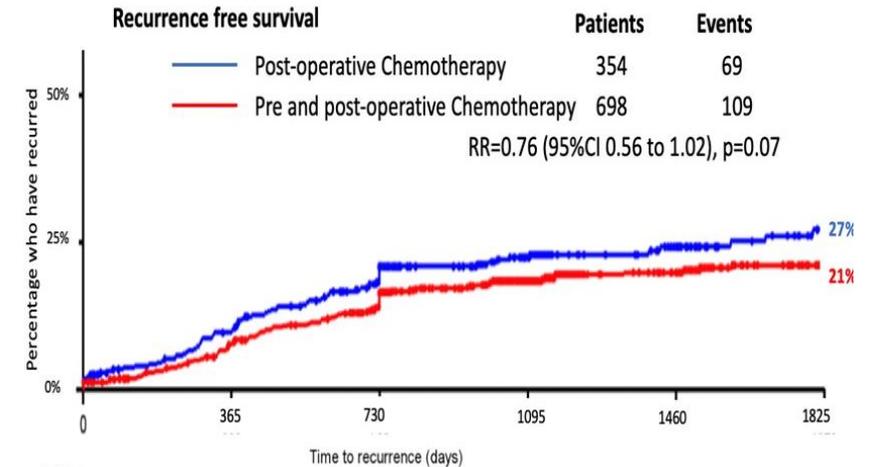
Dehal A et al., J Gastrointest Surg 2018

Tumeurs coliques localement avancées : contre le traitement néoadjuvant

→ Etude FOxTROT



ASCO 2020 : étude négative



Bénéfice de la ChT néoadjuvante uniquement pour les tumeurs T4

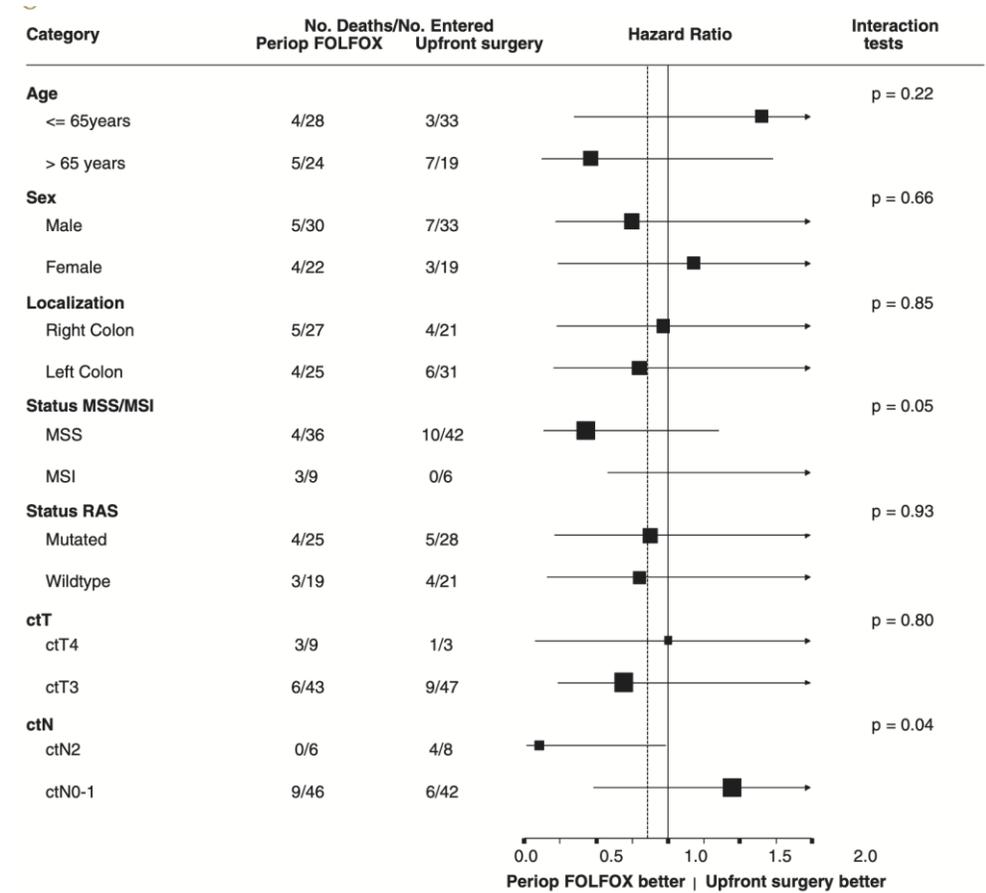
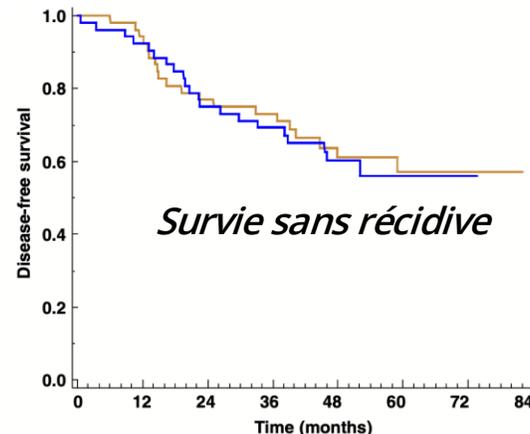
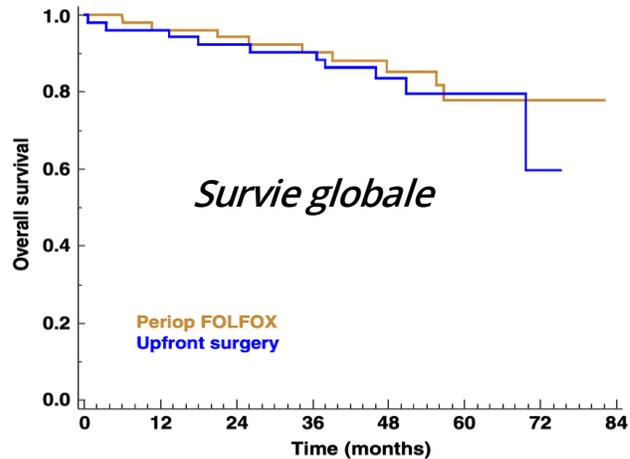
radiological T stage:	Recurrences/patients		(O-E)	Var	O.R & 95% CI
	Pre +post	Post-only			
T3, <5mm	25/177(14.1%)	11/88(12.5%)	0.54	7.77	1.07 (0.53-2.17)
T3, >=5mm	50/344(14.5%)	30/175(17.1%)	-4.36	17.35	0.78 (0.49-1.25)
T4	34/177(19.2%)	28/91(30.8%)	-7.30	13.70	0.59 (0.35-1.00)
■ Subtotal:	109/698	69/354	-11.12	38.83	0.75 (0.55-1.03), 2P=0.07

Test for heterogeneity between subgroups: $\chi^2 = 1.84$; P = 0.4
Test for trend between subgroups: $\chi^2 = 1.83$; P = 0.2

Seligmann ASCO 2020, abstr 4013

Tumeurs coliques localement avancées : contre le traitement néoadjuvant

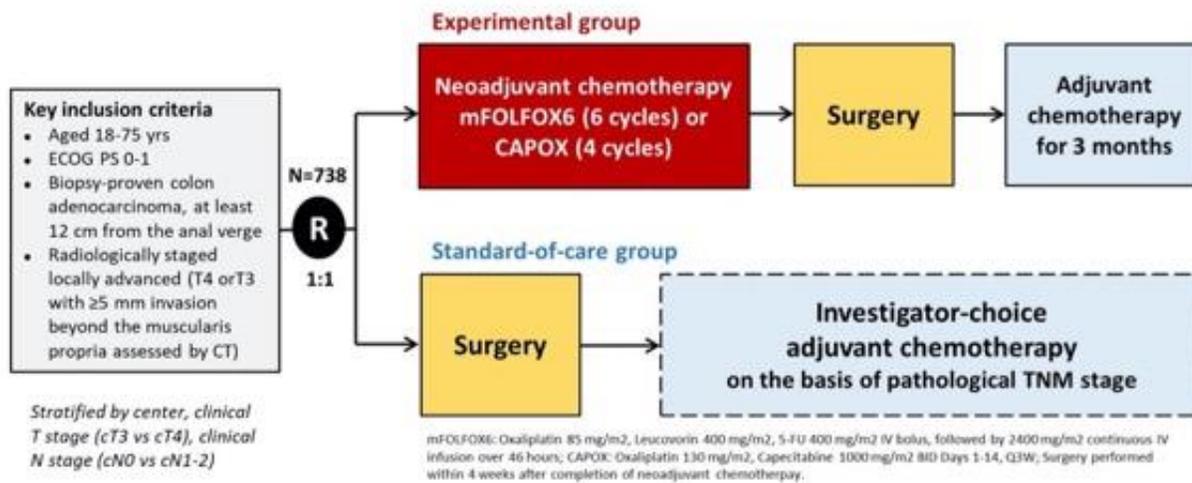
→ Etude PRODIGE 22 : pas de bénéfice en SG ni SSR, même dans les tumeurs T4



Karoui M et al., Colorectal Dis 2021

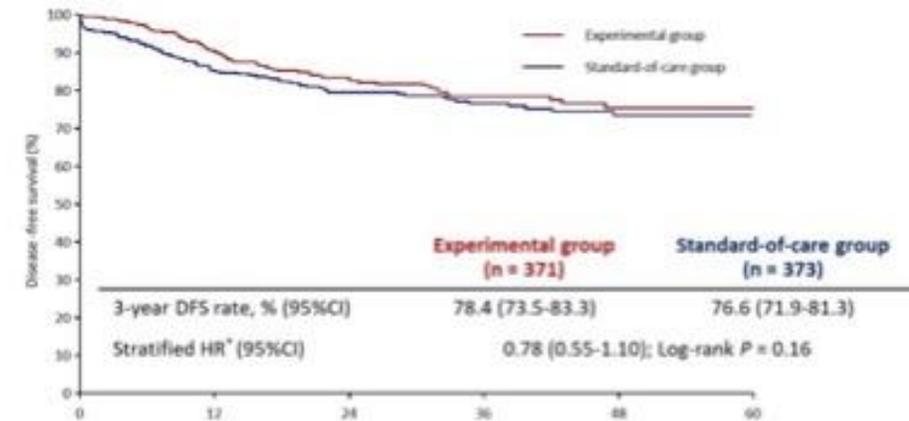
Tumeurs coliques localement avancées : contre le traitement néoadjuvant

→ Etude OPTICAL

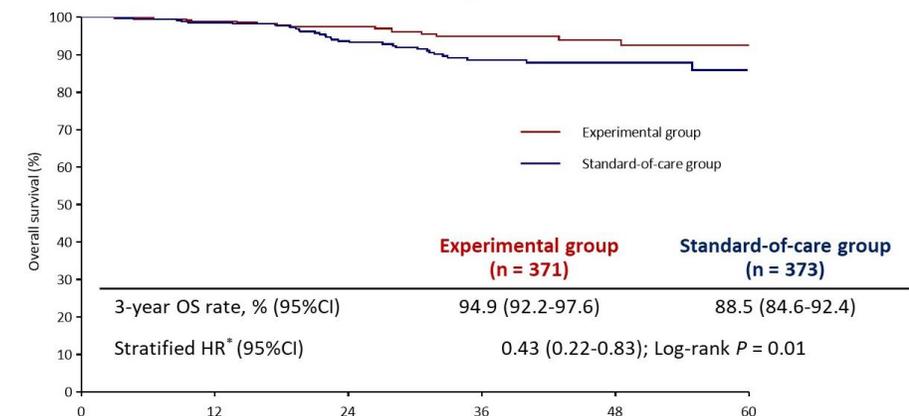


Résultats mitigés :
Augmentation du downstaging pathologique
Pas de bénéfice en survie sans maladie (critère principal)
Bénéfice en SG

Survie sans maladie



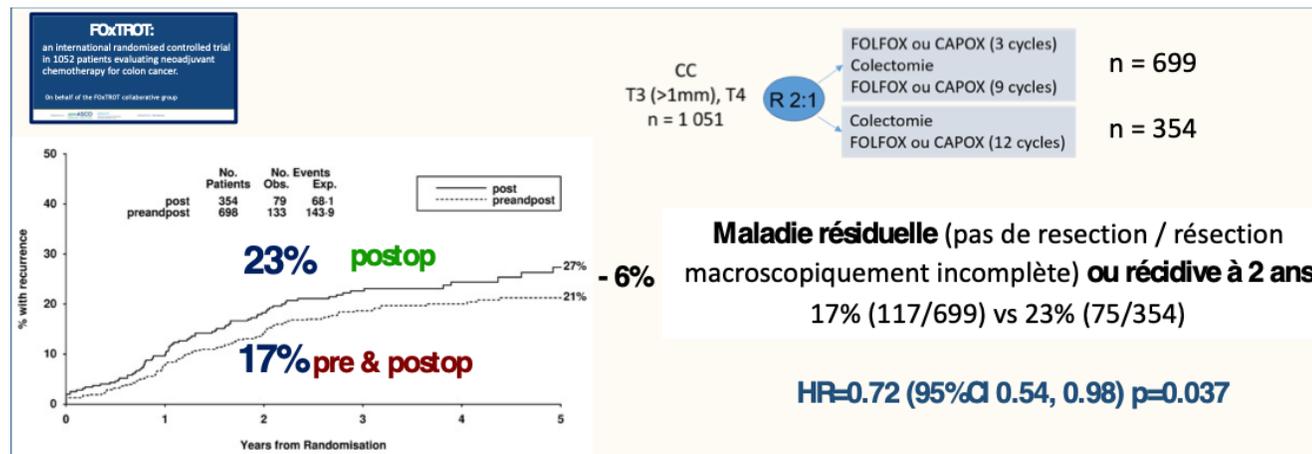
Survie globale



Hu H, et al. J Clin Oncol 2022;40(suppl):abstr 3500

Tumeurs coliques localement avancées : pour le traitement néoadjuvant

- **Résultats mitigés de la ChT adjuvante** (récidive à 3 ans de 43 % dans l'étude PETACC-8 et de 36 % dans l'étude IDEA) : **nécessité d'optimiser les résultats**
- **Méta-analyse de 4 études tumeurs du côlon T4** : ↑ résections R0 et SG
- **Etude avec appariement sur score de propension, tumeurs T3 avec ETI > 5 mm** : ↑ résection R0 et % de patients N0
- **Résultats des études ChT néoadjuvante vs chirurgie d'emblée** : FOxTROT positive en 2022 (publication en cours) !

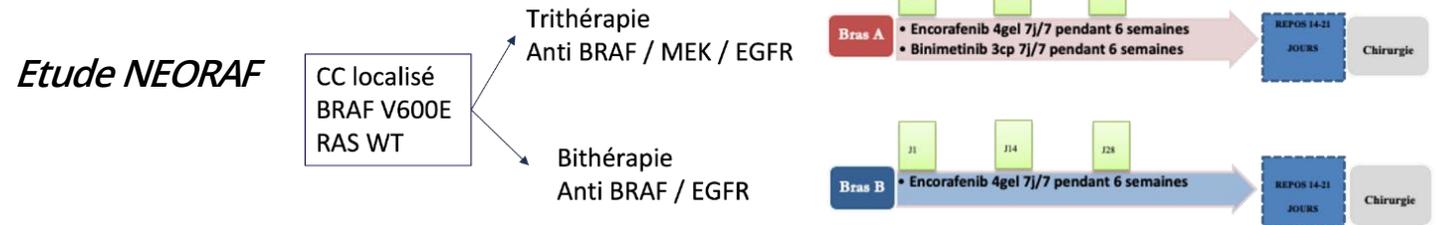


Jung F et al., Brit J Surg 2022
Laursen M et al., Colorectal Dis 2022

Tumeurs coliques localement avancées : pour le traitement néoadjuvant

→ Intérêt de la ChT néoadjuvante dans des populations particulières

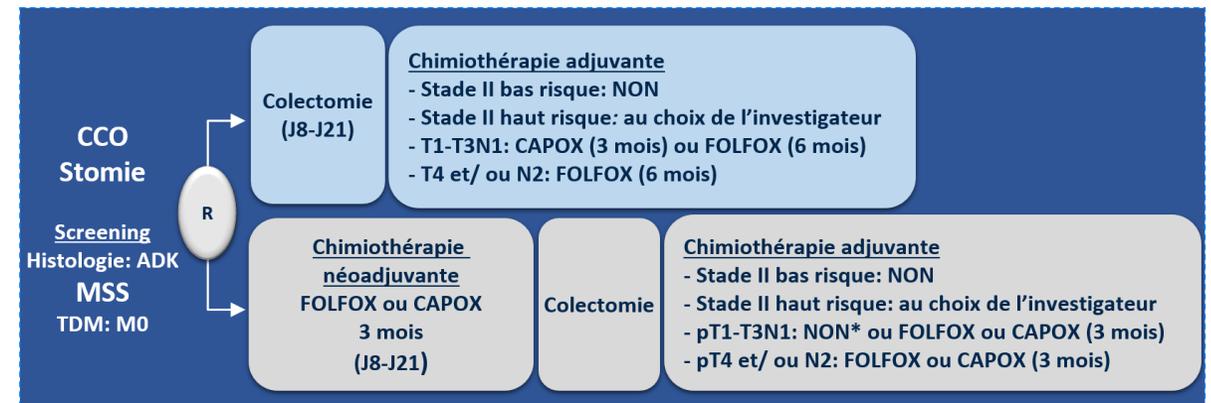
- Tumeurs MSI/dMMR: étude NICHE 2 (ESMO 2022), étude IMHOTEP en cours
- Tumeurs mutées BRAF V600E: étude NEORAF



→ Cancer en occlusion : séquence stomie – ChT – colectomie? Étude CONCERTO

→ Patients âgés : Etude FOxTROT 2

Etude CONCERTO



Débat pour ou contre la chimiothérapie néoadjuvante

→ **CONTRE**

- Ne pas exposer inutilement les patients à une ChT potentiellement toxique :
- De meilleurs outils de stadification préopératoire sont nécessaires pour diminuer le risque de surtraitement
- Bénéfice en survie non démontré : très faible niveau de preuve
- Tumeur localisée opérable : standard = CHIRURGIE d'emblée ± chimio adjuvante

→ **POUR**

- Bénéfices insuffisants de la ChT adjuvante pour les tumeurs les plus localement évoluées
- La ChT né-adjuvante est validée dans d'autres cancers digestifs (œsophage, rectum, estomac) et repose sur un rationnel fort
- La ChT néoadjuvante permet d'améliorer le pronostic des tumeurs les plus avancées (T4b)
- Doit être mieux étudiée dans des populations particulières (BRAFmt, occlusion,...) où elle peut apporter plus de bénéfices

Nouveautés en situation adjuvante

→ Quelle durée de la chimiothérapie adjuvante?

FOLFOX 6 mois toujours associé aux meilleurs résultats
(sauf étude ACHIEVE)

	SCOT	IDEA Fr	HORG	TOSCA	ACHIEVE	US
Xelox 3M	73.8%	72%	74.7%	81%	81.4%	NA
Xelox 6M	72.8%	71%	74.8%	78%	79.7%	NA
FOLFOX 3M	74.0%	72%	71.8%	78%	73.9%	NA
FOLFOX 6M	77.6%	76%	77.7%	79%	72.3%	NA
Potential Gain with FOLFOX 6M	+ 3.6-4.8%	+4-5%	+3-6%	+1%-2%	- 9%	/

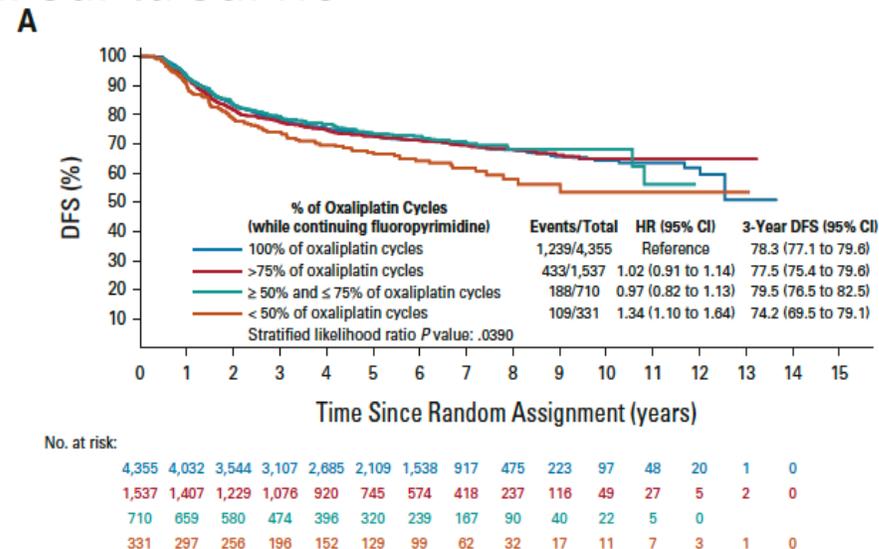
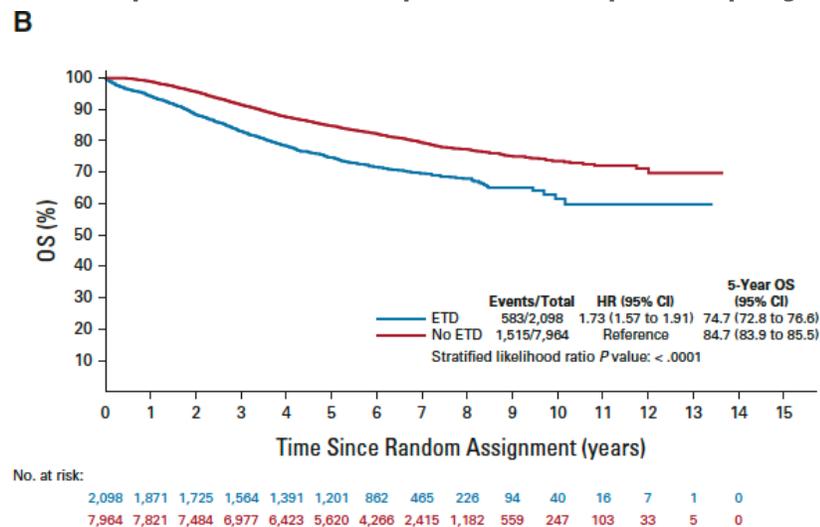
Nouveautés en situation adjuvante

→ Conséquences d'un arrêt prématuré de la chimiothérapie adjuvante

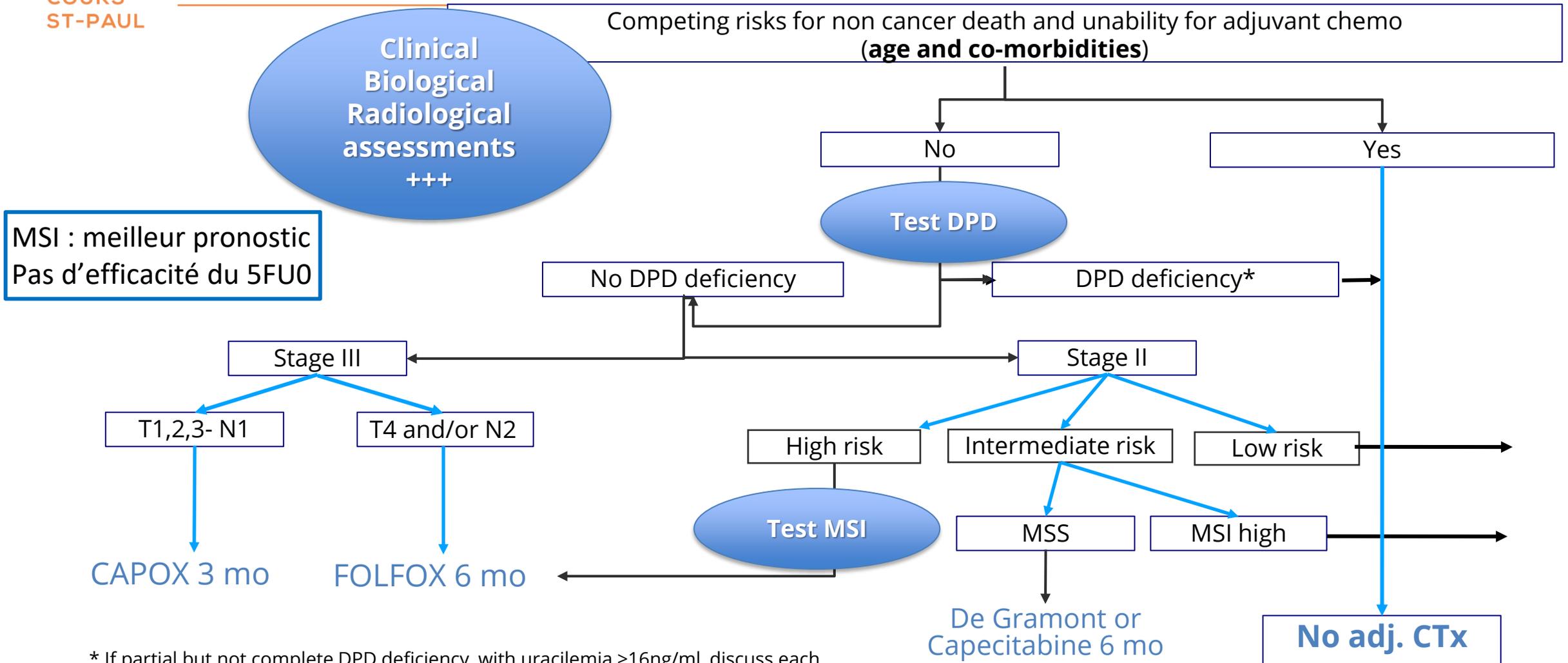
→ Analyse poolée de 11 études (Gallois C et al., ESMO 2022).

→ Lorsqu'un traitement de 6 mois a été programmé, l'arrêt prématuré est associé à une réduction significative de la SSM (taux à 3 ans 69 % vs 78,8 %) et de la SG (taux à 5 ans 74,7 % vs 84,7 %).

→ Il ne faut pas diminuer la dose d'oxaliplatine à moins de 50 %; après 3 mois, l'arrêt de l'oxaliplatine n'a pas d'impact péjoratif sur la survie



Nouveautés en situation adjuvante



MSI : meilleur pronostic
Pas d'efficacité du 5FUO

Clinical
Biological
Radiological
assessments
+++

Stage III

- T1,2,3- N1 → CAPOX 3 mo
- T4 and/or N2 → FOLFOX 6 mo

Stage II

- High risk → Test MSI
 - MSS → De Gramont or Capecitabine 6 mo
 - MSI high → No adj. CTx
- Intermediate risk → De Gramont or Capecitabine 6 mo
- Low risk → No adj. CTx

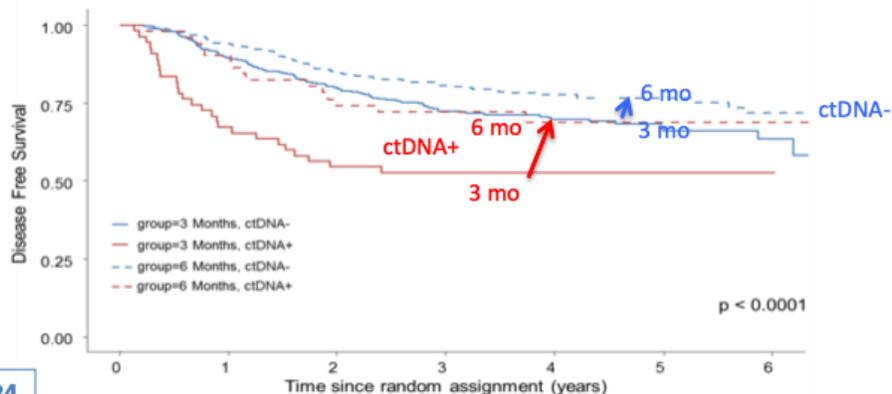
* If partial but not complete DPD deficiency, with uracilemia >16ng/ml, discuss each patient case individually depending on benefit/risk balance for adjuvant fluoropyrimidine

Nouveautés en situation adjuvante

→ ADN tumoral circulant : Très discriminant pour prédire la rechute dans les petites séries... mais

- Dans IDEA, différence modérée entre ADNtc+ et ADNtc- (analyse post hoc)
- Discrimination plus importante dans l'étude CIRCULATE japonaise mais suivi court
- Etude DYNAMIC - essai de stratégie basé sur ADNtc: non infériorité de la stratégie de désescalade basée sur ADNtc (mais 20 % de rechute chez les patients T4 ADNtc-)

Survie sans maladie, IDEA



109 ctDNA+ patients

Methylation test

14% of ctDNA+ patients

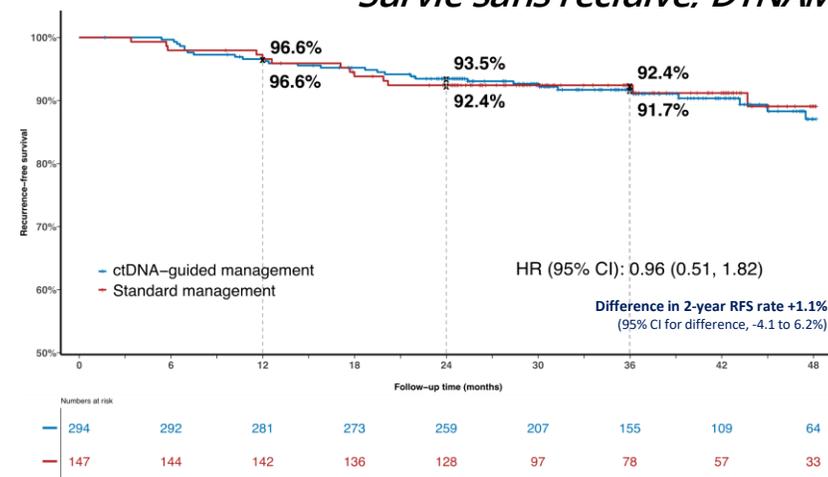
3-year Recurrence rate:

- 17% in ctDNA-

- 34% in ctDNA+

ctDNA- vs ctDNA+ : HR 1.84

Survie sans récurrence, DYNAMIC



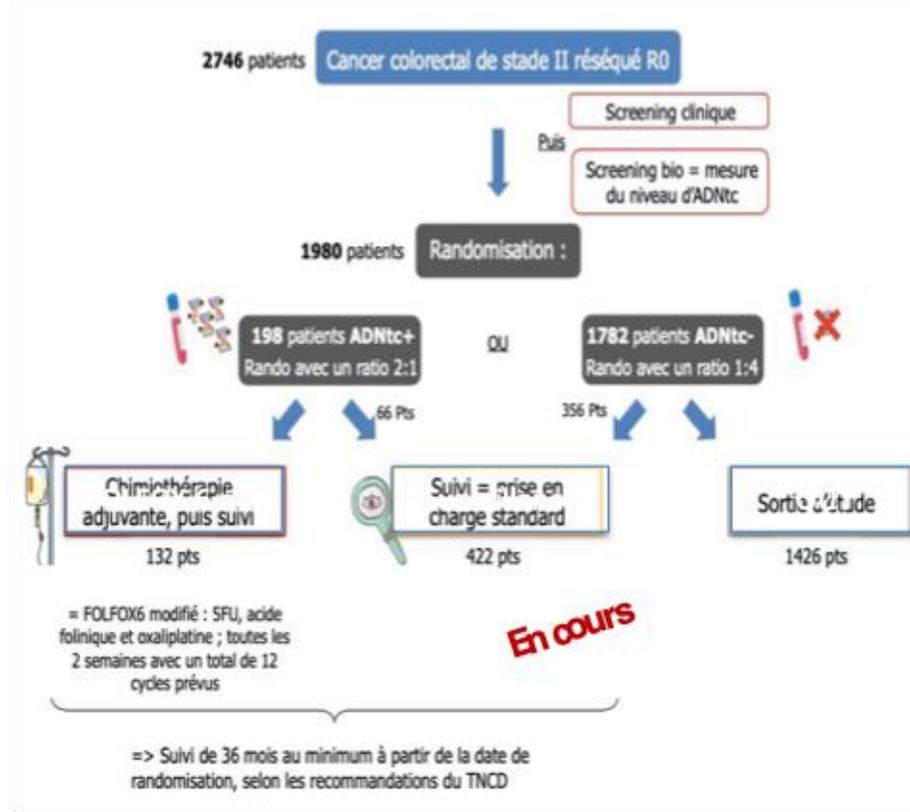
Taieb J, *Clinical cancer research* 2021
Kotaka M et al., *ASCO GI* 2022
Tie J et al., *N Engl J Med* 2022

Nouveautés en situation adjuvante

- **L'ADNtc est un marqueur prometteur pour identifier la maladie résiduelle**
- **Il peut aider à identifier les patients chez qui le traitement adjuvant peut être désescaladé**
- **Mais la méthode optimale pour l'évaluer doit être définie et des études complémentaires sont nécessaires pour valider l'intérêt de la stratégie**

Nouveautés en situation adjuvante

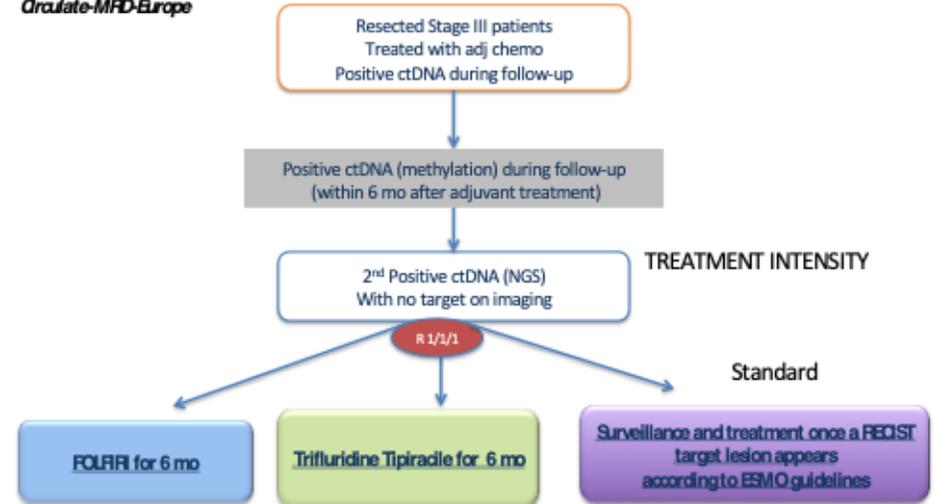
CIRCULATE stage II (FFCD-PRODIGE)



Taieb et al. Dig Liv Dis 2020

CIRCULATE MRD-PAC (FFCD-PRODIGE)

Circulate-MRD-Europe



Pretreatment work-up: TAP CT-scan or MRI (dye contrast contra-indication) +/- TEP-scan

Primary objective: Time to detectable recurrence (TTR)

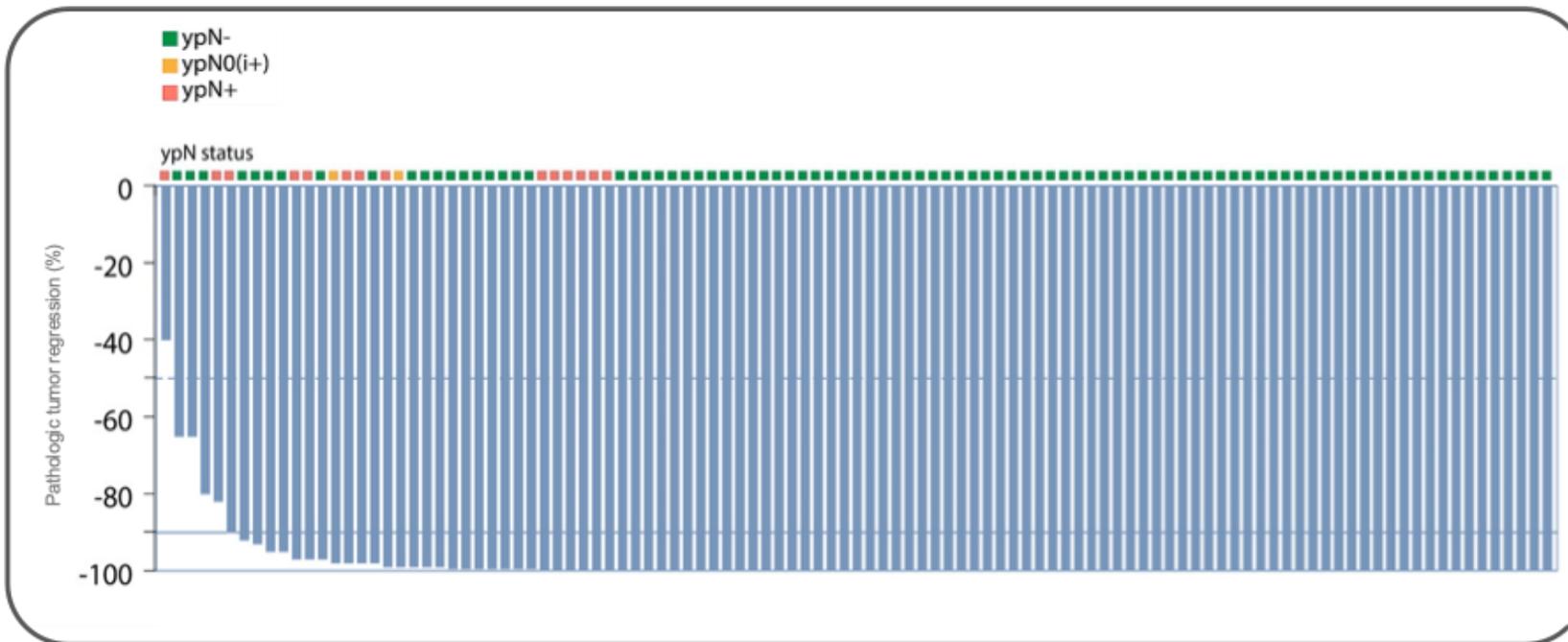
Secondary: ctDNA negativation, DFS, OS, R0 surgery of metastatic recurrence, tolerability, QoL

Starting Q1 2023

Nouveautés en situation (néo) adjuvante

→ Statut MSI/dMMR

→ Bénéfice du traitement IO néoadjuvant dans les tumeurs MSI : étude NICHE 2



Réponse pathologique	Patients n= 107
Oui	106 (99 %)
Majeure (RPM)	102 (95 %)
Complète	72 (67 %)
Partielle (RP)	4 (4 %)
Non	1 (1 %)

Chimiothérapie adjuvante

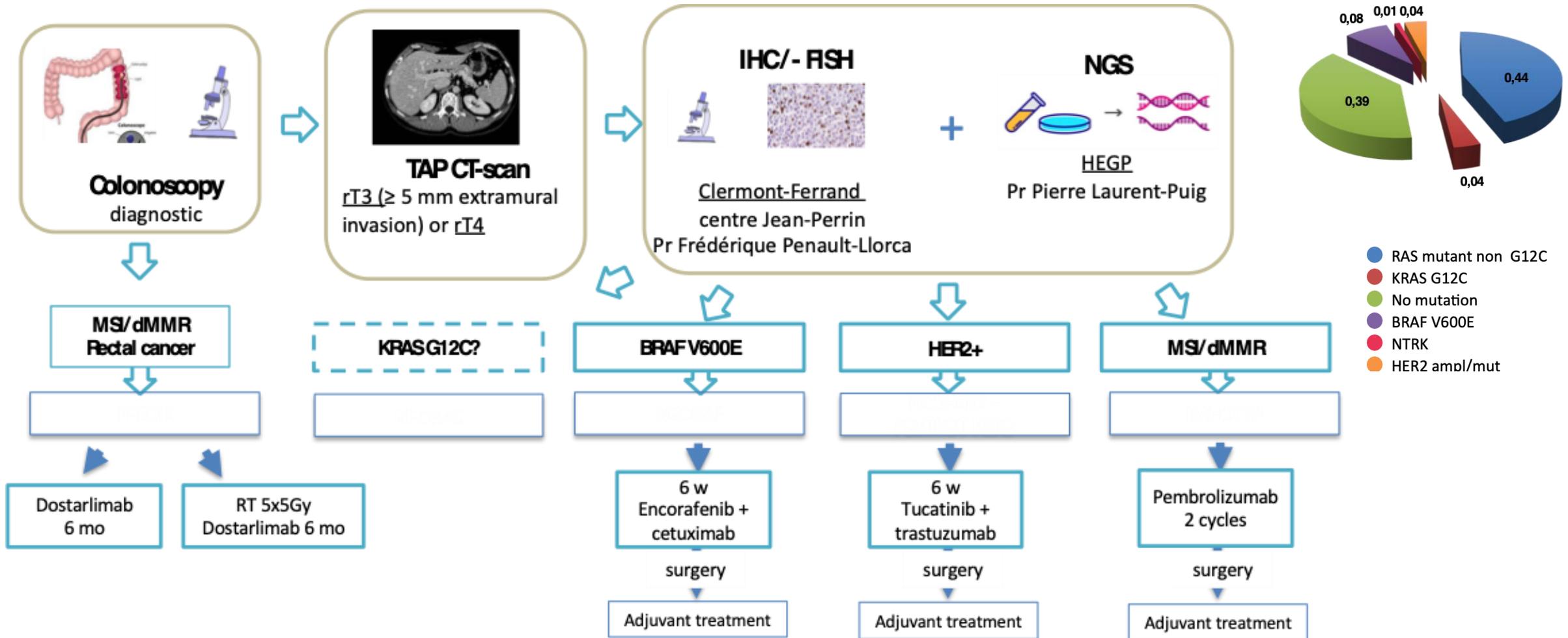
14 patients avec maladie ypN+

- 3 patients ont reçu une CT adjuvante
- 5 patients > 70 ans
- 6 patients ont refusé

Rechute

Avec un suivi médian de 13,1 mois (1,4-57,4), il n'y a eu aucun cas de rechute

Chalabi M et al., ESMO 2022 abstr. LBA7



Cancers du côlon en occlusion : take home messages T

→ **Cancer du côlon en occlusion mais résécable**

- A droite : résection / A gauche : stomie - résection
- Le futur : Stomie - CT néoadjuvante - résection ? (étude CONCERTO)
- Pas de place pour le stent (sauf en situation palliative ?)

→ **Cancer du côlon en occlusion « localement avancé »**

- Résection – CT adjuvante
- Approche néoadjuvante (péri-opératoire) ?
- - MSS : CT néoadjuvante FOLFOX – résection (étude FOxTROT 2)
- - MSI : immunothérapie néoadjuvante – résection (étude IMHOTEP)

→ **Cancer perforé**

- Résécable localement : résection
- Non résécable localement : stomie (Pas de chirurgie R2)

Pour l'intensification de la chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique

→ 8 essais randomisés contrôlés en faveur du triplet

→ La ChT par mFOLFIRINOX +/- bévacizumab est **LE** standard pour tout patient avec un CCRm, PS 0/1

→ A l'inverse, l'association mFOLFIRINOX + anti-EGFR doit être abandonnée dans les CCRm wtRAS/RAF

Etudes	Traitements	R.O (%)	SSP (mois)	HR	SG (mois)	HR
GONO^(1,2)	FOLFOXIRI	66	9,8	0,59 (0,45 – 0,76)	23,4	0,74 (0,56 – 0,96)
	FOLFIRI	41	6,8		16,7	
TRIBE^(3,4)	FOLFOXIRI + Bevacizumab (x12)	65	12,3	0,77 (0,65 – 0,93)	29,8	0,80 (0,65 – 0,98)
	FOLFIRI + Bevacizumab	53	9,7		25,8	
CHARTA⁽⁵⁾	FOLFOXIRI + Bevacizumab (x12)	70	12	0,7	28	0,88
	FOLFOX + Bevacizumab	60	9,8		24	
VOLF⁽⁶⁾	mFOLFOXIRI + Panitumumab	87,3	9,7	-	35,7	0,67 (0,41 – 1,11)
	FOLFOXIRI	60,6	9,7		29,8	
STEAM⁽⁷⁾	seq ou conco FOLFOXIRI + Bevacizumab	67	11,7	0,7 (0,5 – 0,9)	28,3 et 30,4	-
	FOLFOX + Bevacizumab	59	9,5		30,7	
TRIBE2⁽⁸⁾	FOLFOXIRI + Bevacizumab (x8)	62	12,0	0,74 (0,63 – 0,86)	27,4	0,82 (0,68 – 0,98)
	mFOLFOX6 + Bevacizumab	50	9,8		22,5	
AtezoTRIBE⁽⁹⁾	FOLFOXIRI + Bevacizumab + Atezolizumab (x8)	59	13,1	0,69 (0,56 – 0,85)	-	-
	FOLFOXIRI + Bevacizumab	64	11,5		-	-
TRIPLETE⁽¹⁰⁾	mFOLFOXIRI + Panitumumab	73	12,7	0,88 (0,70 – 1,11)	-	-
	mFOLFOX + Panitumumab	76	12,3		-	-

1. Falcone A, et al. J Clin Oncol 1997; 2. Masi G, et al. J Natl Cancer Inst 2011; 3. Loupakis F, et al. N Engl J Med 2014; 4. Cremolini C, et al. Lancet Oncol 2015; 5. Schmoll HJ, et al. ASCO 2017; 6. Modest DP, et al. J Clin Oncol 2019; 7. Hurwitz HJ, et al. Oncologist 2019; 8. Cremolini C, et al. Lancet Oncol 2020; 9. Antoniotti C, et al. Lancet Oncol 2022; 10. Rossini D, et al. J Clin Oncol 2022.

Pour l'intensification de la chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique

→ Situations particulières :

- Bénéfice de la tri-ChT moins marqué dans les tumeurs du côlon gauche que dans les tumeurs du côlon droit
- Statut MSI+(étude KEYNOTE-177) bénéfique de l'immunothérapie mais 40 % des patients progressent rapidement
- BRAFmut V600E et MSI : en cas de mutation BRAF et statut MSI, le statut MSI l'emporte pour la décision thérapeutique
- Statut BRAF WT

Anti-EGFR + bi-chimiothérapie > Bevacizumab + bi-chimiothérapie

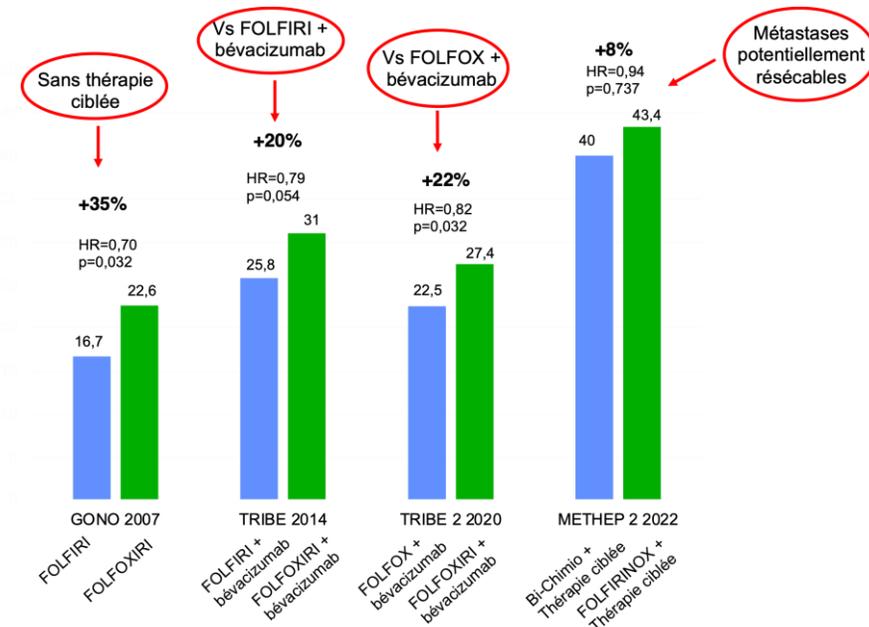
Etudes	Traitements	RO (%)	SSP	HR	SG	HR
FIRE-3 ^(1,2)	FOLFIRI + Cetuximab	77	10,3	0,96	31,0	0,76
	FOLFIRI + Bevacizumab	65	10,4		25,6	
PEAK ^(3,4)	mFOLFOX6 + Panitumumab	65	13,1	0,61 (0,42 – 0,88)	41,3	0,70 (0,48 – 1,04)
	mFOLFOX6 + Bevacizumab	62	10,1		28,9	
CALGB/ SWOG 80405 ⁽⁵⁾	FOLFOX/FOLFIRI + Cetuximab	59,6	11,4	1,10 (0,90 – 1,30)	31,2	0,92 (0,75 – 1,14)
	FOLFOX/FOLFIRI + Bevacizumab	55,2	11,3		32,5	
PARADIGM ⁽⁶⁾	mFOLFOX6 + Panitumumab	74,9	12,9	1,01 (0,87 – 1,18)	36,2	0,84 (0,72 – 0,98)
	mFOLFOX6 + Bevacizumab	67,3	12,0		31,3	
CAIRO5 ⁽⁷⁾	FOLFOX/FOLFIRI + Panitumumab	76	10,6	1,12 (0,84 – 1,50)	-	-
	FOLFOX/FOLFIRI + Bevacizumab	52	10,3		-	-

Bi-chimiothérapie dans les CCRm, RAS/RAF wt : Etudes randomisées

1. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014; 2. Heinemann V, et al. Br J Cancer 2020; 3. Schwartzberg LS, et al. J Clin Oncol 2014; 4. Rivera F, et al. Int J Colorectal Dis 2017; 5. Vennok AP, et al. JAMA 2017; 6. Yoshino T, et al. ASCO 2022; 7. Bond MJG, et al. ESMO 2022

Contre l'intensification de la chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique

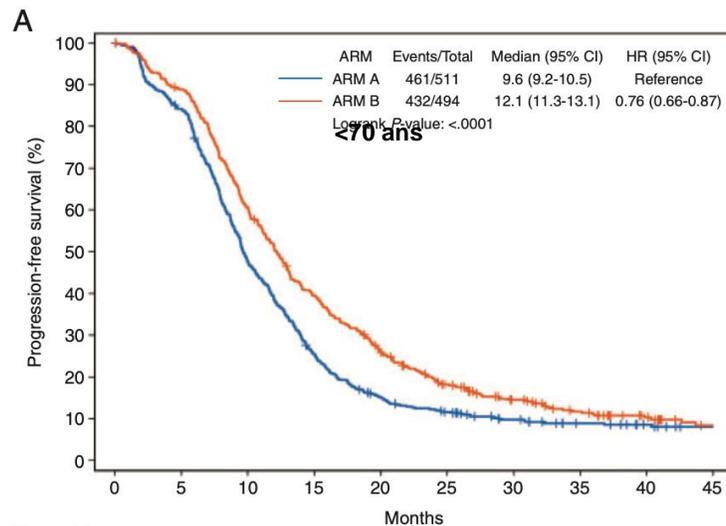
- L'intensification des chimiothérapies n'est pas associée à un gain de survie dans plusieurs études de phase III
- En cas de gain de SG avec la trithérapie : ce gain est variable selon les études
- Dans l'essai TRIBE-2 patients très sélectionnés, pas de réintroduction de l'oxaliplatine après progression pendant la phase d'entretien et pas d'anti-EGFR chez les patients RAS sauvage avant la 3^e ligne : bras contrôle désavantagé



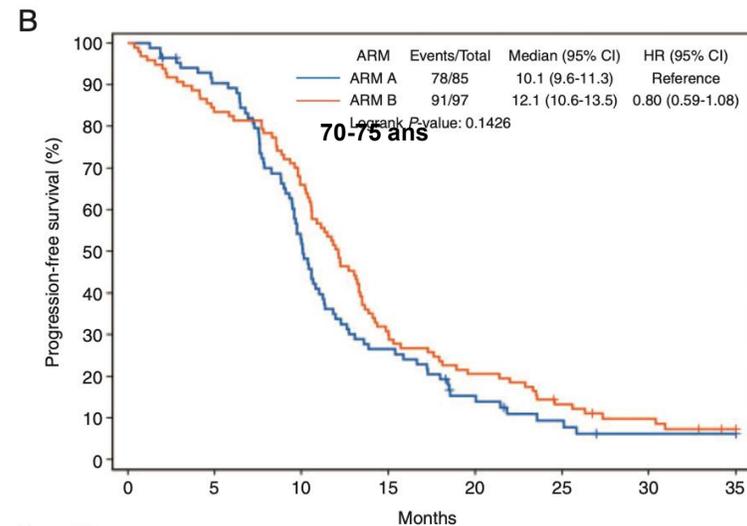
Koopman M et al, Lancet 2007
 Seymour M et al, Lancet 2007
 Ducreux M et al, Lancet Oncol 2011
 Cremolini C et al Lancet Oncol 2020

Triplet ou doublet de chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique

- La trichimiothérapie n'est pas utilisable chez tous les patients (45 % des CCR surviennent chez des sujets > 75 ans)
- Chez les sujets âgés pas d'avantage de survie globale des bi chimiothérapies vs 5FU seul
- Dans les études TRIBE et TRIBE2, pas de bénéfice en SSP chez les sujets âgés



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
ARM A	511	428	242	128	74	54	37	26	19	13
ARM B	494	437	298	193	125	79	53	36	22	11



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30	35
ARM A	85	75	44	22	11	6	3	3
ARM B	97	81	64	30	20	12	8	4

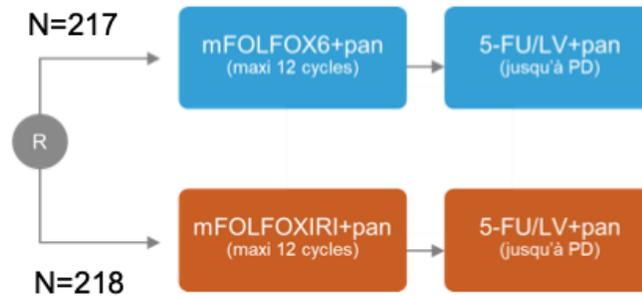
Landré T et al Int J Colorectal Dis 2015
Marmorino F et al Ann Oncol 2019

Contre l'intensification de la chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique

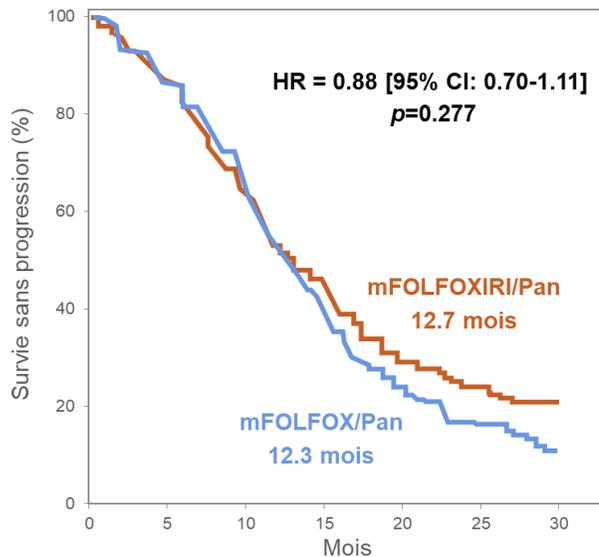


→ **Etude TRIplete : négative en SSP (données de SG immatures)**

**CCRM
L1
RAS BRAF WT
Non résecables**

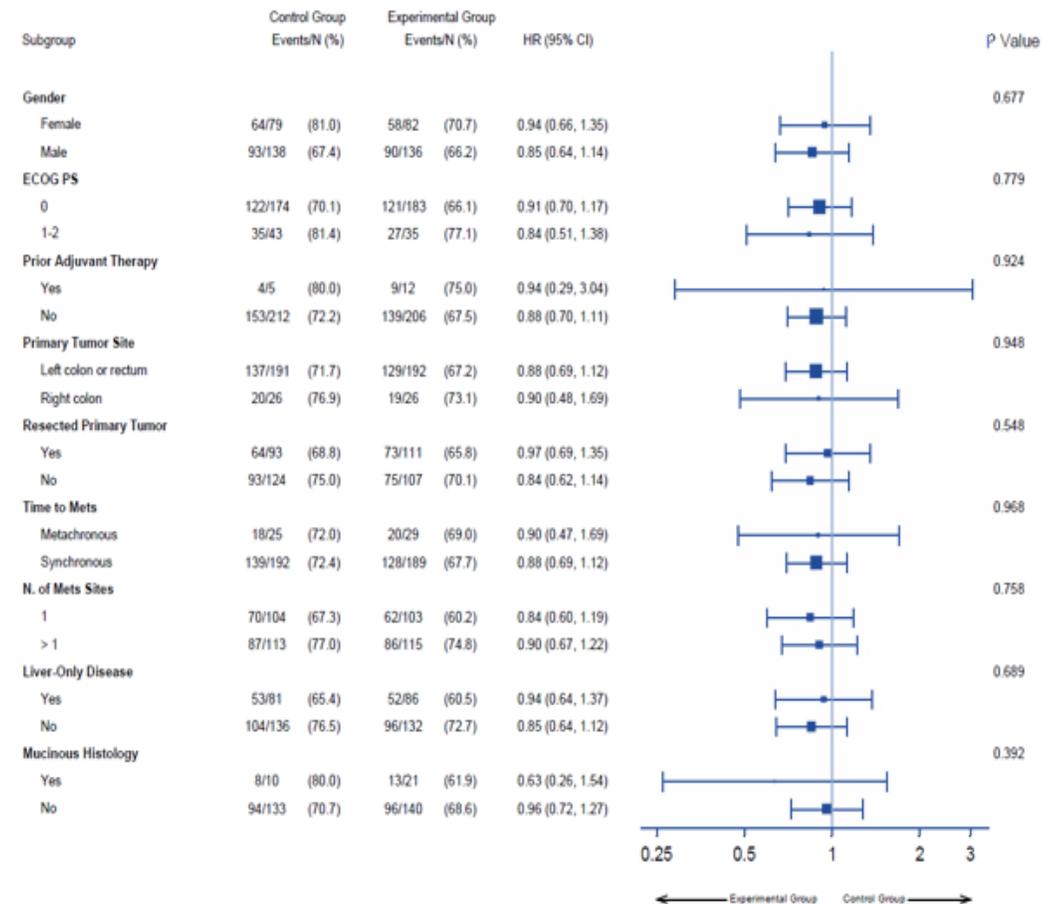


Survie sans progression



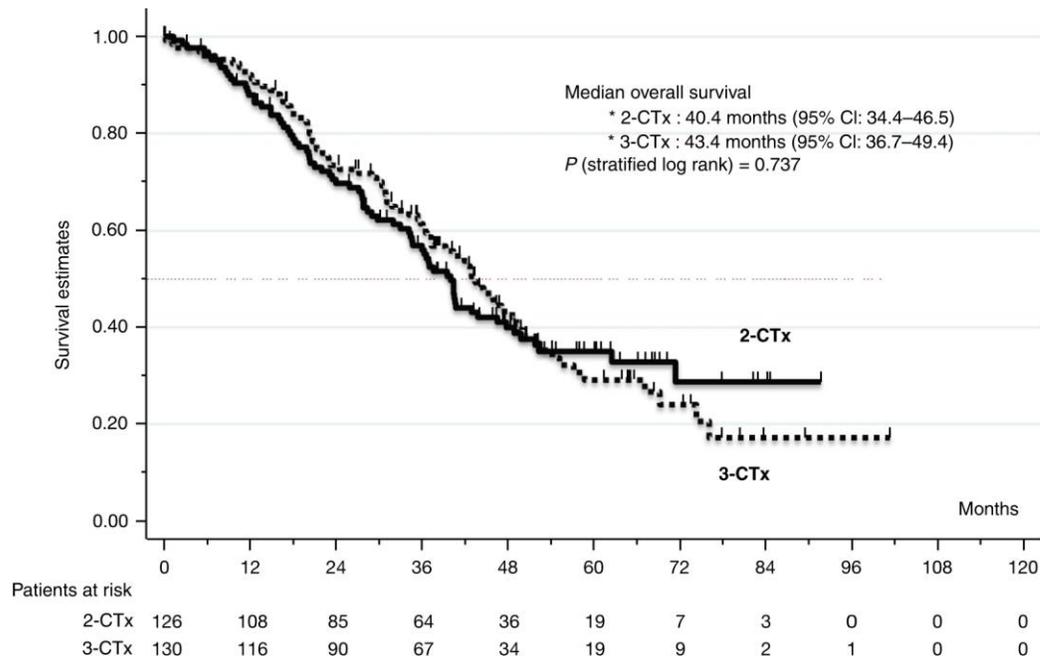
	FOLFOX + panitumumab	FOLFOXIRI + panitumumab
RC	7%	7%
RP	69%	66%
Résection R0	29%	25%

C. Cremolini et al., ASCO 2022, abstr 3505



→ Chez les patients avec métastases hépatiques prédominantes, résultats variables selon les études

→ Etude PRODIGE 14 : FOLFIRINOX + bévacizumab/cétuximab vs bi ChT + bévacizumab/cétuximab



Résultats de survie globale - Analyse groupée TRIBE, TRIBE 2, CHARTA, STEAM, OLIVIA

	TT	n	HR [IC95%]
Méta hépa seules	TriCT + bév BiCT + bèv	300 254	0,85 [0,68-1,06]
Autres méta	TriCT + bév BCT + bèv	543 596	0,81 [0,70-0,93]

Cremolini C et al, J Clin Oncol 2020
 Ychou M et al, Brit J Cancer 2022

Débat pour ou contre la trichimiothérapie vs bichimiothérapie

→ **CONTRE**

- Une grande partie des patients (majorité ?) n'est pas éligible à la trichimiothérapie
- La trichimiothérapie + bévacicumab améliore la survie globale (des patients éligibles) au prix d'une surtoxicité
- La trichimiothérapie améliore le taux de résection des métastases hépatique sans démonstration (pour l'instant) d'un impact sur la survie globale
- Peu de ressources thérapeutiques après échec de la trichimiothérapie

→ **POUR**

- La tri-ChT a montré sa supériorité dans plusieurs études
- Bénéfices surtout marqués dans les tumeurs du côlon droit
- Dans les tumeurs mutées BRAF, avantages aussi de la tri-ChT
- Quand les patients ne peuvent pas tolérer une tri-ChT, la monoChT fait aussi bien que la bi-ChT

Débat pour ou contre l'intensification de la chimiothérapie

→ Discussions

- Dans la vraie vie, environ 20 % seulement des patients reçoivent une tri-ChT.
- On peut considérer une approche dynamique: tri-ChT puis mono-ChT
- La question importante est de bien sélectionner les patients : le patient est-il potentiellement résécable ou non?
- La mono-ChT + thérapie ciblée est une option intéressante chez le sujet âgé

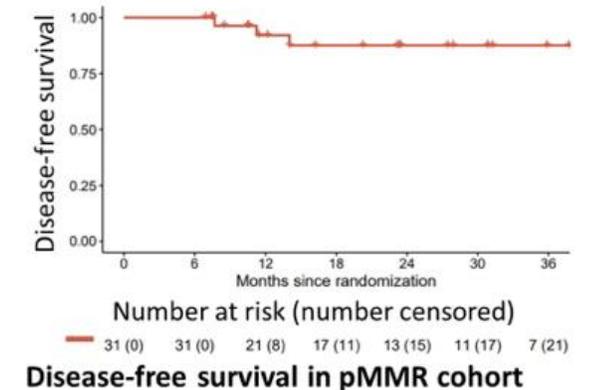


- **Cancer du rectum stade II ou III MSI** traité par dostarlimab (inhibiteur PD-1) néoadjuvant puis chirurgie, étude de phase II
 - 100 % de RC et aucun EI grade ≥ 3
 - Seulement 12 patients traités.....

- **Cancer du côlon localisé MSI/dMMR** traité par nivolumab + ipilimumab néoadjuvant : étude NICHE2

- Résultats très prometteurs
- Nécessité de plus de recul

Réponse histologique		Patients n= 107
OUI	($\leq 50\%$)	106 (99%)
Majeure	($\leq 50\%$)	102 (95%)
Complete	(0%)	72 (67%)
Partielle	(10% - 50%)	4 (4%)
Non	($\geq 50\%$)	1 (1%)

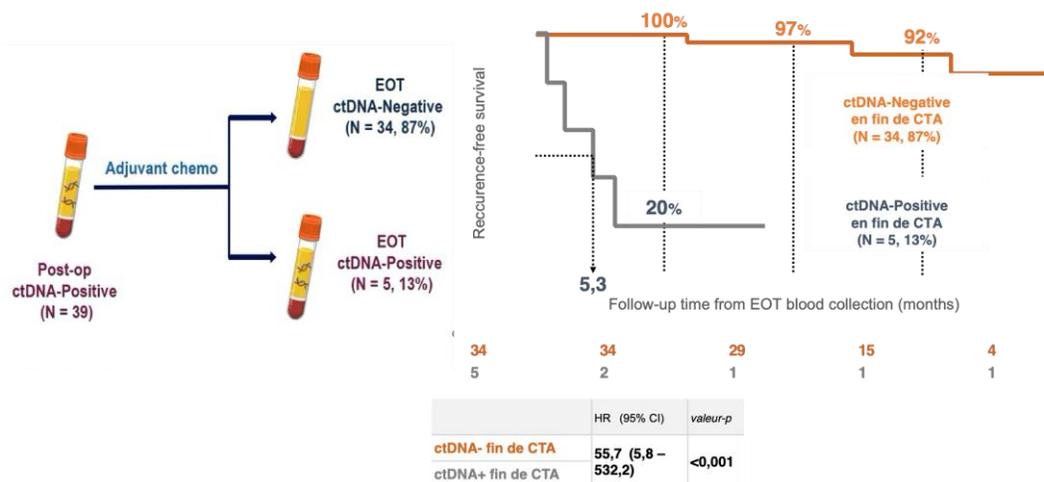
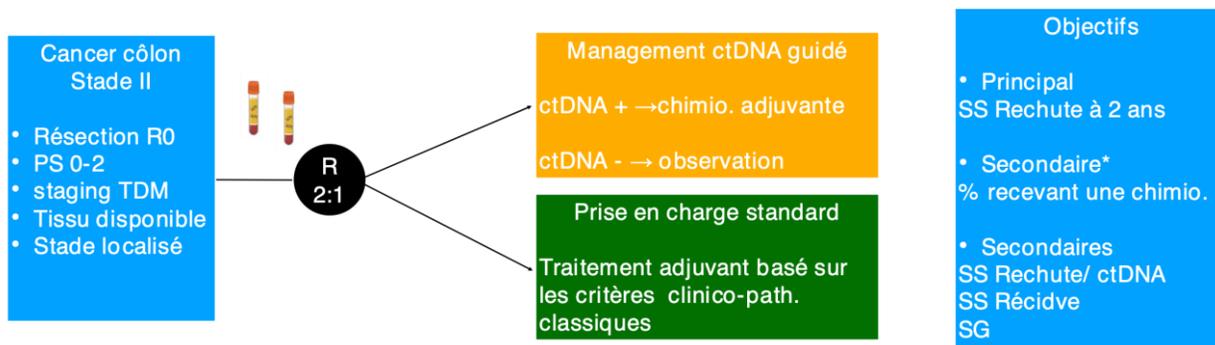


- **Actualisation de NICHE-1** : Deux rechutes, chez des patients initialement non répondeurs

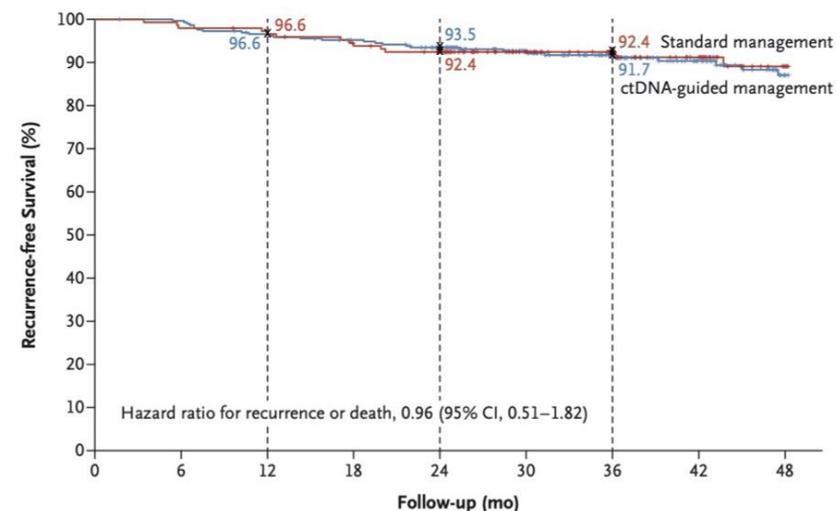
Chalabi M et al., et al., ESMO 2022, abstr LBA7
 Cercek A et al., N Engl J Med 2022
 YL Verschoor et al., ASCO 2022, Abs #3511

Principales publications dans le cancer colorectal : traitement adjuvant

→ Etude DYNAMIC : stratégie basée sur l'ADNtc après résection R0



Survie sans récidive



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Standard management	147	144	142	136	128	97	78	57	33
ctDNA-guided management	294	292	281	273	259	207	155	109	64

↓ exposition à la ChT adjuvante : 15 % vs 28 %

Principales publications dans le cancer colorectal : sous-groupes moléculaires

→ Ciblage HER2 : Phase II DESTINY-CRC01: cancer colorectal métastatique HER2+

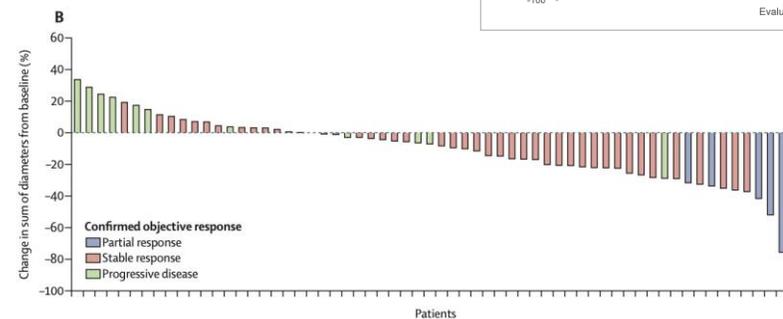
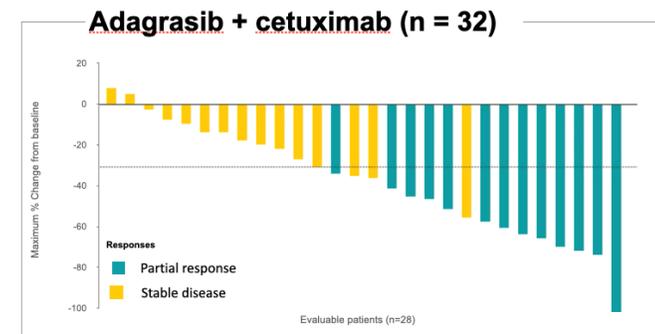
- Patients prétraités (y compris par anti HER2)
- Taux de réponse : 45,3% (IC95% : 31,6 - 59,6); SSP: 6,9 mois (4,1 - NE)
- Toxicités sévères : hématologiques, hypokaliémie, sepsis, pneumopathies interstitielles

→ Ciblage KRAS G12C :

- Etude KRYSTAL-1: adagrasib mono ou associé au cétuximab
 - Taux de RO : 19%, taux de contrôle : 86%, SSP méd 5.6 m, SG méd : 19.8 m

→ Etude CodeBreak100 : sotorasib

- Taux de RO : 9,7%, taux de contrôle : 82,3%, SSP méd : 4 m



*Siena S et al. Lancet Oncol 2021
Klempner S, & al., ESMO 2022, Abs #LBA24
Fakih MG & al. Lancet Oncol 2022*

Principales publications dans le cancer colorectal métastatique

→ Etude de phase III PARADIGM : FOLFOX Bév vs FOLFOX Pani

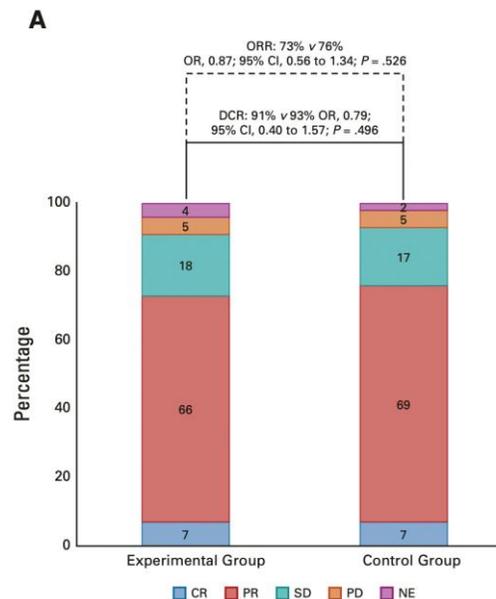
→ Confirmation des bénéfices de l'anti EGFR dans les tumeurs du côlon gauche

→ Etude de phase III TRIPLETE : Trichimio Pani vs Bichimio Pani

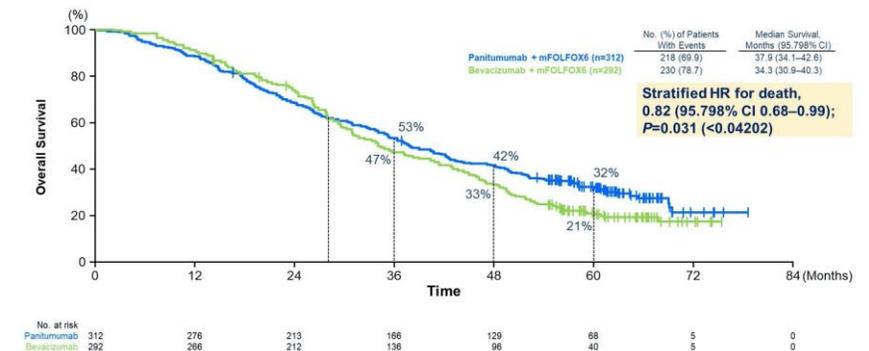
→ Aucun intérêt de la trichimio : aggravation des toxicités

→ Pas d'amélioration de la SSP

→ Ou du taux de réponse



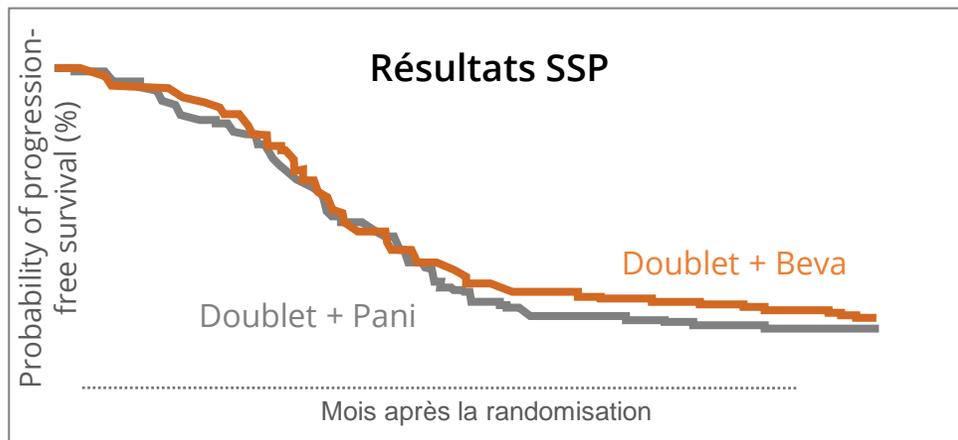
Survie globale côlon gauche



Rossini D et al., J Clin Oncol 2022
Yoshino T et al., ASCO 2022

Principales publications dans le cancer colorectal métastatique

- **Etude de phase III CAIRO5** : métastases hépatiques non résecable
- **Cancer du côlon droit et/ou RAS/BRAF V600E mut** : Trichimio Béva vs Bi chimio Béva
 - Avantage trichimio : SSP : 9 m vs 10,6 m, HR 0,77 (0,60 - 0,99) p=0,038 et Résection R0-R1 (Bi vs tri) : 37 vs 51% (p=0,02)
- **Cancer du côlon gauche RAS et BRAF wt** : Bi chimio Béva vs Bi chimio Pani
 - Avantage panitumumab : Taux de réponse 76% vs 52% ; p<0,001, SSP médiane de 10.6 vs 10.3 m (HR 1.12 ; p=0.44)



114 (0)	99 (1)	42 (9)	20 (9)	17 (9)	13 (9)
116 (0)	93 (2)	43 (9)	12 (11)	9 (11)	6 (12)

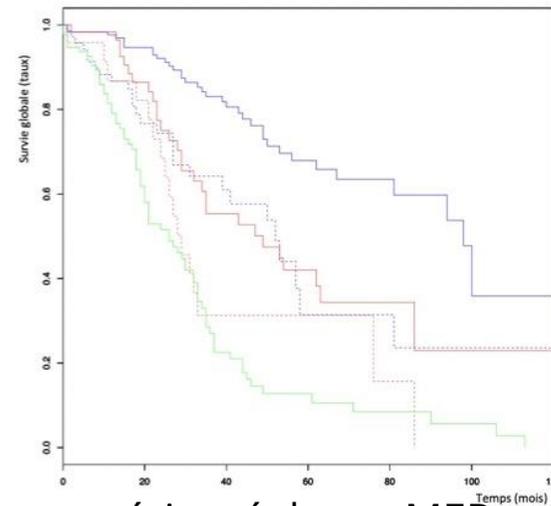
Punt C et al., ASCO 2022 abstr LBA3506
Bond MJ & al. ESMO 2022 LBA 21

A propos d'un cas clinique : carcinose péritonéale

TAKE HOME MESSAGES

- L'IRM est un bon examen pour le bilan des carcinomes mucineux
- La coelioscopie peut être utilisée pour évaluer l'index de carcinose péritonéale (PCI) si on a un doute sur la résectabilité
- Etude rétrospective bicentrique 432 patients avec carcinome péritonéale dont 30 % avec méta extra péritonéales (MEP+) et 70 % sans méta. extra péritonéales (MEP)-
Cytoréductions +/- CHIP, associées ou non au traitement curatif de MEP.

- **Bon pronostic**
— MEP- et $PCI < 10$: mOS 98mois
- **Pronostic intermédiaire**
- - - MEP- et $10 < PCI < 15$: mOS 49mois
— ou MEP+ et $PCI < 10$: mOS 52mois
- **Mauvais pronostic**
- - - MEP+ et $10 < PCI < 15$: mOS 29mois
- - - ou $PCI > 15$ avec ou sans MEP : mOS 26 mois



Survie globale

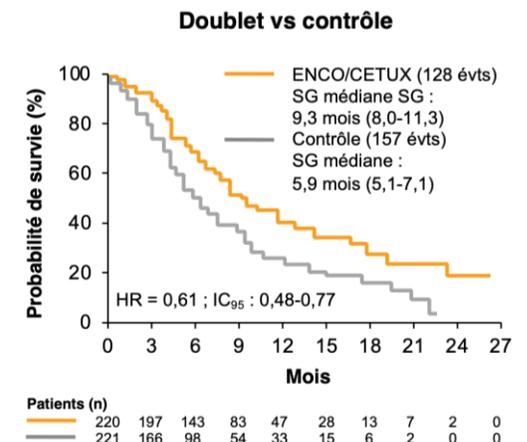
- Stratégie chirurgicale curative faisable en cas de métastases péritonéales et MEP sans augmentation de la morbidimortalité postopératoire. Permet d'obtenir une survie prolongée chez des patients sélectionnés avec une atteinte péritonéale limitée ($PCI < 10$).

A propos d'un cas clinique : CCR muté *BRAF* métastatique

TAKE HOME MESSAGES

- La présence d'une mutation *BRAF* est un facteur de mauvais pronostic
- Dans les cancers mutés *BRAF* il est fréquent d'avoir une ↑ du CA 19-9 mais un ACE normal
- La trichimiothérapie première a perdu en justification
- Même si elles ont moins de chances de succès les thérapeutiques médico-chirurgicales (incluant la radiologie interventionnelle) ne doivent pas être abandonnées chez ces patients
- Traitements ciblés de 2^e ligne (encorafénib + cétuximab) : étude BEACON

Confirmed Best Overall Response	ENCO/BINI/CETUX (n = 224)	ENCO/CETUX (n = 220)	Control (n = 221)
Central assessment ^a			
ORR, n (%)	60 (27)	43 (20)	4 (2)
95% CI	21 to 33	15 to 25	< 1 to 5
P value v control	< 0.0001	< 0.0001	
Best overall response, n (%) ^b			
CR	8 (4)	7 (3)	0
PR	52 (23)	36 (16)	4 (2)
Stable disease ^c	108 (48)	124 (56)	65 (29)
Progressive disease	24 (11)	21 (10)	82 (37)
Nonevaluable by RECIST ^d	32 (14)	32 (15)	70 (32)





Rectum



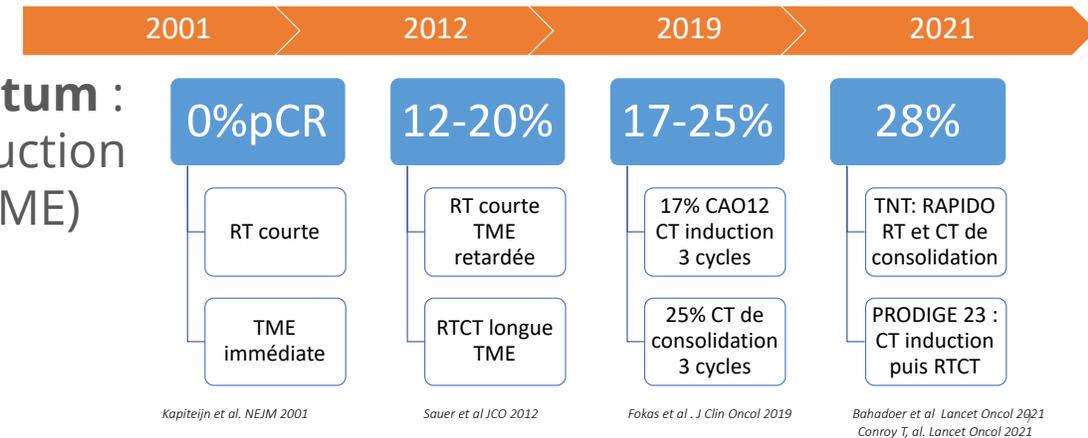
Controverse : épargne rectale en cas de grosse tumeur en réponse complète

→ **Traitement standard des tumeurs T3-4 ou T2 du bas rectum :** traitement néoadjuvant total (TNT) consistant en ChT d'induction ou consolidation et RCT + exérèse totale du mésorectum (TME)

- Faible taux de récurrences locales (<5 %),
- Taux de pCR environ 28 %, métastases à distance < 20 %
- Mais morbidité et séquelles (incontinence fécale, séquelles fonctionnelles sexuelles et urinaires)

→ **Stratégie watch and wait (WW) :** résultats hétérogènes

- Méta-analyse de 23 études / 867 patients : 15,7 % de récurrences locales à 2 ans et 95,2 % de chirurgie de sauvetage (Dossa et al., 2017)
- Base de données internationale (WWD) : patients en cCR 12 semaines après la fin de la RCT, 75 % ne rechutent pas / 25 % ont une rechute locale dans les 2 ans, dont la plupart rattrapées par une TME mais ↑ du risque de métastases si récurrence locale (SG à 5 ans 90 % vs 70 % si récurrence)



Il faut sélectionner les patients non pas sur le stade initial mais sur la réponse

Controverse : épargne rectale en cas de grosse tumeur en réponse complète

→ Evaluation de la réponse :

- Clinique et endoscopie
- Mais différence entre évaluation du clinicien et évaluation pathologique: intérêt de l'IRM avec le grade de régression tumorale (TRG)
- Mais : différence entre IRM et pathologie.
Dans la cohorte ESCP (ESCP collaborating group, Colorectal Dis 2018), taux de pCR 10 %, sous évaluation par IRM 13 %, surévaluation 34 %

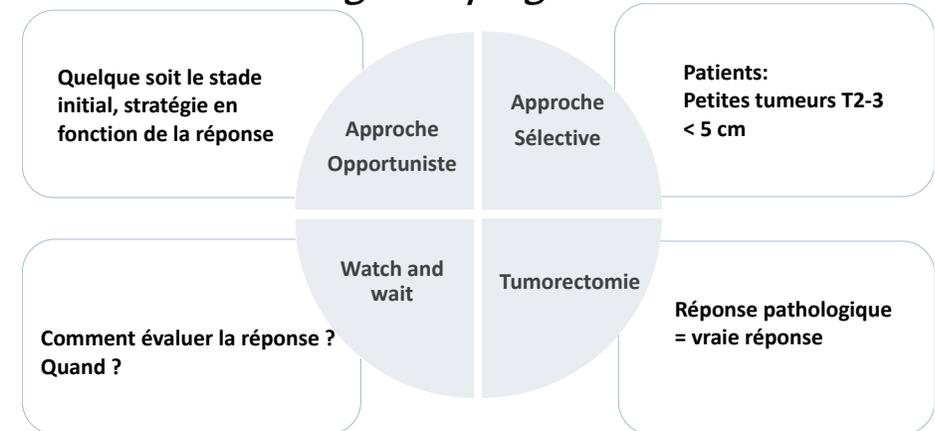
→ Une exérèse locale après TNA permet de connaître la « vraie » réponse pathologique

- **Etude GRECCAR2** : 60,5 % de pT0-1 selon exérèse locale après bonne réponse; risque de N+: 0 % si pT0-1, 2 % si pT2cN0 – survie sans récurrence à 5 ans 59,8 % pour exérèse locale vs 72,5 % pour TME, p=0,68. Pas de différence de SG (Rullier E et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2020)

Mais morbidité majeure des TME de rattrapage après exérèse locale



Stratégies d'épargne rectale

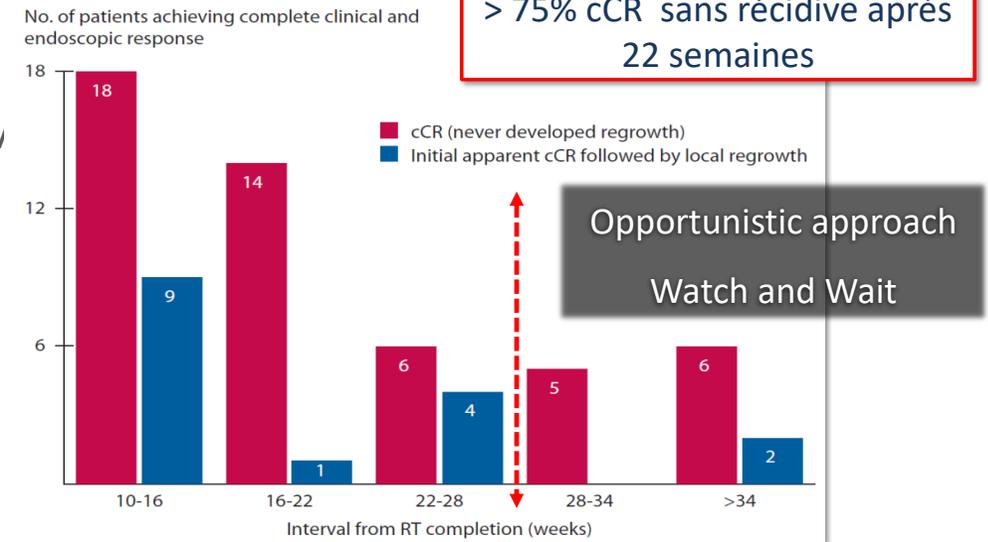


Morbidité à 2 ans, essai GRECCAR2

	LE N=53	TME N=61	LE + TME N=28	P
Major morbidity or side-effects	29%	38%	78%	0.0001
Major morbidity	12%	22%	46%	0.0031
Early morbidity (1 m)	6%	10%	25%	0.029
Late morbidity (up to 2 y)	6%	17%	29%	0.032
Side-effects	19%	30%	59%	0.0013
Definitive colostomy	4%	9%	25%	0.0178
Faecal incontinence	0	16%	14%	0.0056
Sexual dysfunction	13%	17%	41%	0.0113

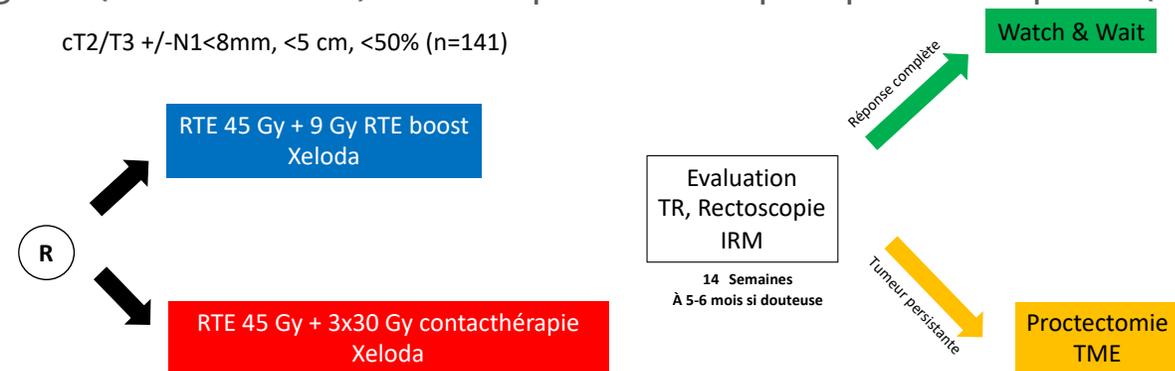
Controverse : épargne rectale en cas de grosse tumeur en réponse complète

- **Pistes pour mieux évaluer la réponse** : radiomique, biomarqueurs (ACE, inflammation, ADNtc, ratio lymphocytes, neutrophiles.....)
 - **Quand évaluer la réponse** : plutôt > 22 semaines
 - **Préférence des patients ++**
 - **Perspectives pour améliorer les résultats du TNT** :
 - Intensification de la ChT
 - Escalade de dose en RT / curiethérapie, SBRT.
- Etude OPERA RCT standard vs RCT + contact ou brachythérapie
Amélioration du taux de préservation d'organe (81 % vs 59 %) et de réponse clinique quasi complète (97 % vs 63 %) (Gerard JP et al., ASCO 2022, abstr 3512)



Habr-Gama A et al., Dis Colon & Rectum 2019

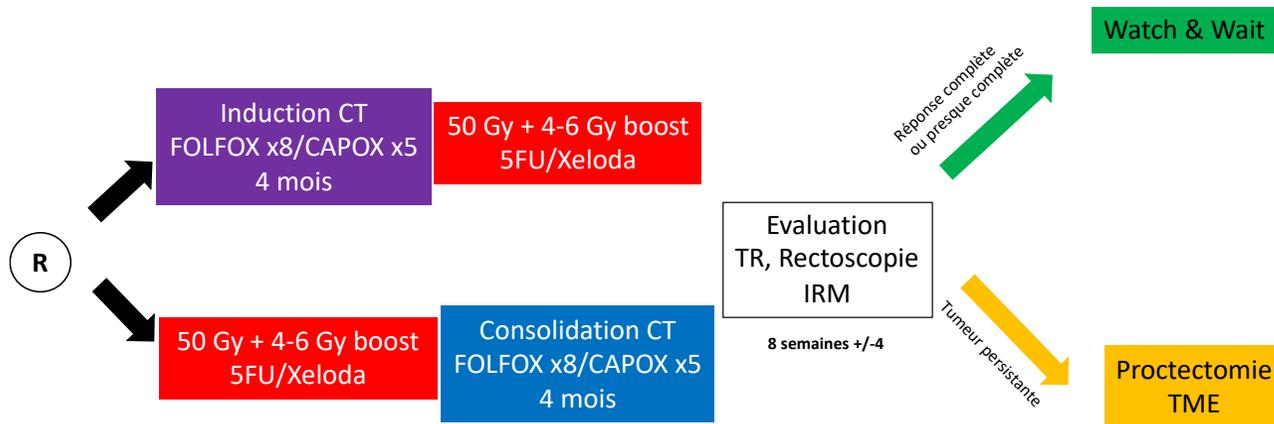
Schéma de l'étude OPERA



Controverse : épargne rectale en cas de grosse tumeur en réponse complète

→ Perspectives pour améliorer les résultats du TNT :

→ Consolidation: étude OPRA (Garcia-Aguilar et al., J Clin Oncol 2022) : 58 % de cCR dans le bras consolidation vs 43 % dans le bras induction standard. 324 patients T3/T4 et/ou N1 essentiellement. Induction n=158, consolidation n=166



	Induction	Consolidation	p
Survie sans récurrence à 3 ans	76%	76%	
Récidive locale	6%	6%	
Survie sans chirurgie rectale à 3 ans	41%	53%	p=0,01
Survie sans métastases à 3 ans	84%	82%	
TME après bilan évaluation réponse	28%	24%	
Repousse tumorale dans W&W	40%	27%	p=0,02
Conservation rectale actualisée	47%	60%	p=0,02

- **Epargne possible pour environ un tiers des patients avec grosse tumeur en réponse complète après TNT, pourcentage peut être plus élevé après intensification**
- **Mais on manque de moyens fiables pour les identifier**
- **Décision médicale partagée: tenir compte de l'avis du patient**

Controverse : épargne rectale en cas de grosse tumeur en réponse complète

→ La préservation rectale peut être

- Programmée (petites tumeurs) : stratégie validée par l'étude GRECCAR2, possible dans environ 60 % des cas
- Opportuniste pour les grosses tumeurs, décidée a posteriori sur une excellente réponse au TNT : surveillance rapprochée et traitement curatif par exérèse de rattrapage si rechute locale

→ Rechute locale: dans le bras WW de l'étude OPRA 33 %

(Garcia-Aguilar J et al., Clin Oncol 2022)

- L'étude OPRA est négative, critère principal de survie sans récurrence à 3 ans de 85 % non atteint
- Le risque de RL est corrélé au stade T initial

→ Conséquences de la rechute locale

- Exérèse locale pour la chirurgie de rattrapage rarement possible
- Le plus souvent TME, voire amputation abdominopérinéale (AAP)
- Pronostic plus péjoratif de la RL (sélection de clones résistants?).
Risque de métastases synchrones 18-30 %

Taux de récurrence locale et stade initial

459 patients	Rechute locale à 2 ans
cT1/T2	19% (95%CI 13-28)
cT3	31% (95%CI 26-37)
cT4	37% (95%CI 21-60)

Chadi SA et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2018

Récurrence locale et AAP

	n	Rechute locale	AAP pour rechute locale
Nasir (2019)	78	23 (29.5%)	39%
Fernandez (2020)	257	73 (28.5%)	33%
Van der Sande (2021)	385	89 (23%)	27%
OPRA (2022)	225	75 (33%)	56%



A priori, pas d'épargne rectale pour les grosses tumeurs

Controverse : épargne rectale en cas de grosse tumeur en réponse complète

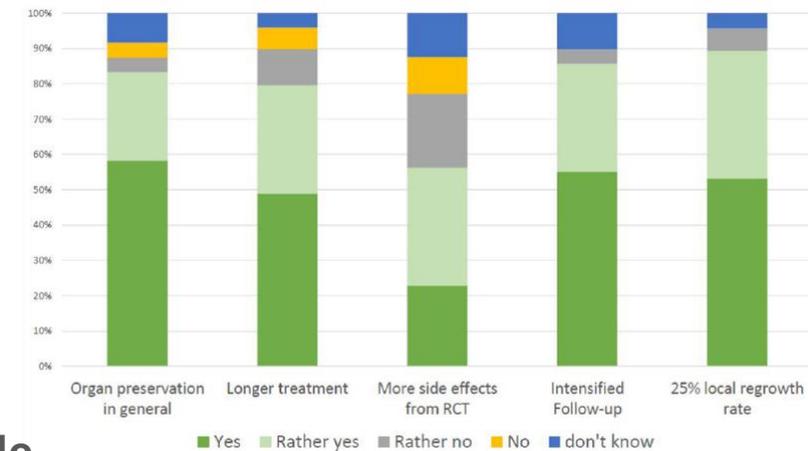
- Cas des patients demandeurs: décision médicale partagée
- Prise en compte nécessaire des priorités du patient, pouvant être différentes de celles du médecin

Mean ranking by patients and clinicians prior to choice-based conjoint experiment.
Mean ranking of the attributes, with the percentage of patients who put the attribute at that rank in parentheses.

Ranking	Patients (n = 94)	Clinicians (n = 128)
1	To live longer (80%)	To live longer (64%)
2	No worries about cancer recurrence (48%)	No worries about cancer recurrence (39%)
3	No colostomy (34%)	No fecal incontinence (37%)
4	No faecal incontinence (27%)	No colostomy (17%)
5	No surgery needed (18%)	No urinary dysfunction (29%)
6	No urinary dysfunction (31%)	No sexual dysfunction (27%)
7	No sexual dysfunction (44%)	No surgery needed (51%)

Van der Valk M et al., Eur J Surg Oncol 2020

- **Etude multicentrique allemande** (Gani C et al., Front Oncol 2019) :
 - 83% accepteraient de rentrer dans un programme de conservation rectale si cCR
 - 94% accepteraient un taux de RL de 25%
 - 95% accepteraient une surveillance intensive
 - 30% acceptent une réduction de 2% du taux de guérison si pas de chirurgie
 - 11% acceptent une réduction de 10% du taux de guérison si pas de chirurgie



- **Mais Il faut que le patient soit informé de TOUTES les conséquences possibles, y compris risque de chirurgie très lourde en cas de rechute locale**

Controverse : épargne rectale en cas de grosse tumeur en réponse complète

→ Epargne rectale opportuniste pour les grosses tumeurs seulement si

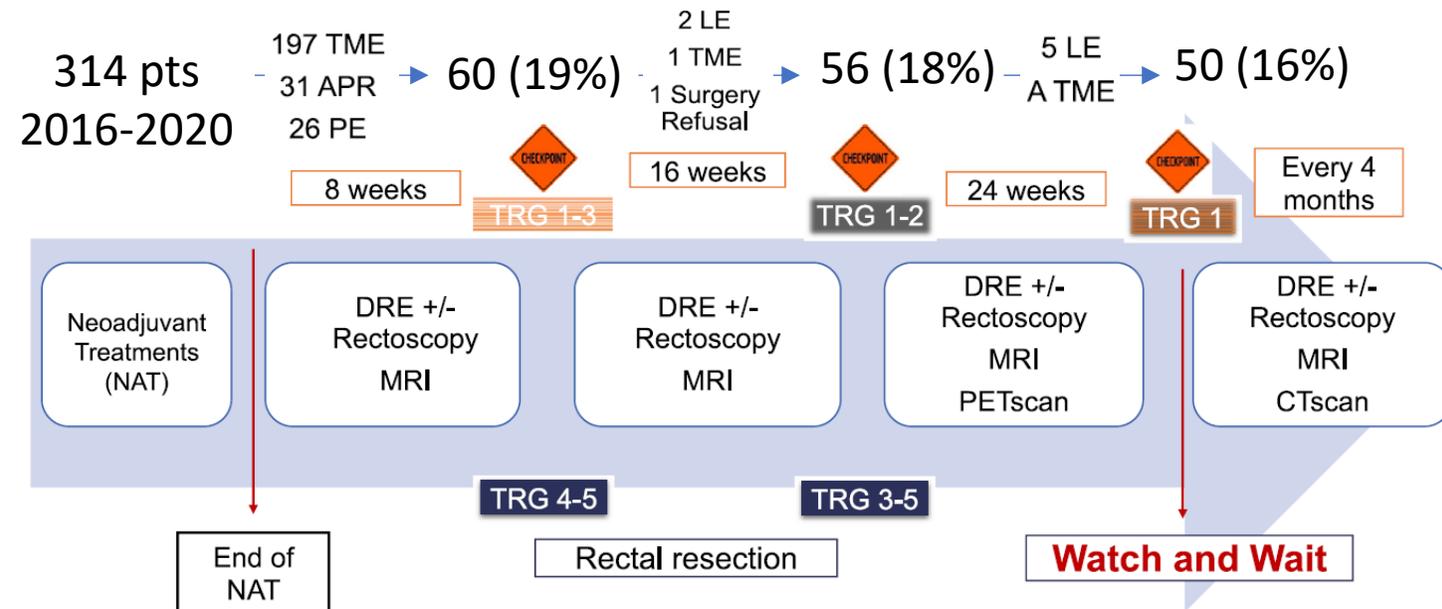
- Standardisation de la définition de la réponse clinique complète
- Attente en cas de réponse incomplète
- Protocole de surveillance bien défini
- Centre expert de la chirurgie du rectum

→ Etude de faisabilité dans un centre tertiaire

- Suivi médian : 32 mois
- Repousse locale 12/50 : 24%
- Récidive métastatique 2/50 : 4%
- TME 7/57 : 12% (Préservation d'organe: 88%)
- AAP 2/11 (18%)
- Chirurgie pour repousse locale R0 100%

→ Etude EVAREC proposée pour PHRC cette année

- **Epargne rectale non recommandée, nécessité d'un essai randomisé conservation vs TME.**
Si elle est faite, nécessité d'information du patient et décision médicale partagée, définition claire de la réponse clinique complète, protocole de surveillance strict et expertise du centre



Boubaddi M et al., Eur J Surg Oncol 2022

Epargne rectale : discussion

- Dans l'étude PRODIGE 23, tous les patients n'étaient pas en RC après TNT
- Faudrait-il administrer une ChT adjuvante au cas où des micrométastases seraient présentes?
Mais risque de sélectionner des cellules chimiorésistantes... Quid de la ChT néoadjuvante avant chirurgie de la rechute locale?
- Stérilisation clinique ≠ guérison
- Dans les études on ne sait pas toujours si les rechutes locales correspondent à des fausses RC ou à de vraies rechutes après RC : il y a un vrai problème d'évaluation
- Le protocole de surveillance est très exigeant, pour déterminer le TRG radiologique, il faut des radiologues experts. Certains centres n'ont pas les ressources suffisantes
- Pour sélectionner les bons patients, on pourra être aidé par l'intelligence artificielle, des marqueurs comme les exosomes, l'ACE (ADNtc probablement peu utile) car rarement positif pour ces tumeurs



Au total, les indications de l'épargne rectale sont TRES sélectives

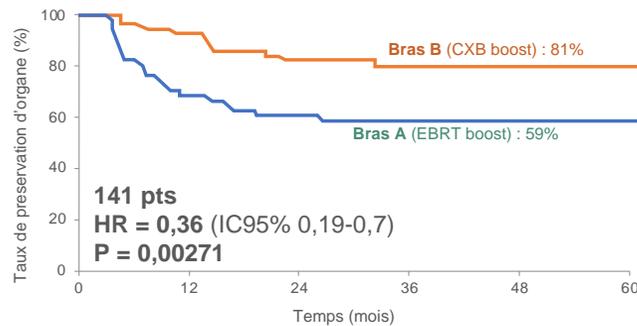
Stratégies de désescalade

→ Inconvénients des stratégies actuelles

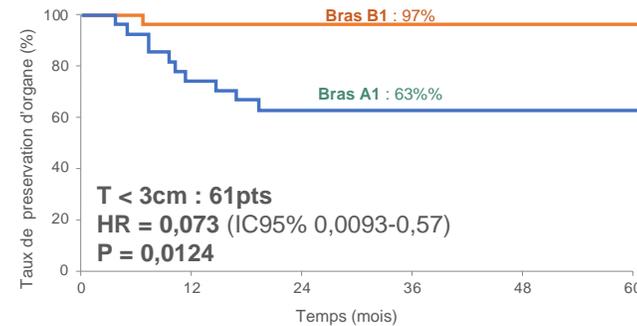
- Pour le TNT : toxicité aiguë (schéma PRODIGE 23 = mFOLFIRINOX 6 cycles puis RT 50,Gy/5 semaines + capécitabine, puis TME, puis mFOLFOX6 6 cycles ou capécitabine; schéma RAPIDO: RCT 5x5 Gy/5 jours + capécitabine puis CAPOX ou FOLFOX puis TME)
- TNT + TME : séquelles fonctionnelles (LARS majeur environ 50 %, impact sur la QdV)
- Préservation rectale possible chez < 50 % des patients dans GRECCAR2 et morbidité majeure des chirurgies de rattrapage en cas de rechute (Rullier E et al., Lancet 2017)

→ Comment favoriser la désescalade :

- Pour les petites tumeurs : préservation sélective. Nécessite de standardiser l'évaluation de la réponse (critères d'Amsterdam/Maastricht, standardisation du suivi et évaluation du TRG).
- Pour les grosses tumeurs : intensifier le traitement initial pour ↑ les RC et préservations opportunistes



Réponse clinique (quasi) complète :
64% vs 92% (p<0.001)



Réponse clinique (quasi) complète :
76% vs 97% (p=0.024)

*Etude OPERA : la RT de contact
augmente le taux de préservation
sans exérèse locale*

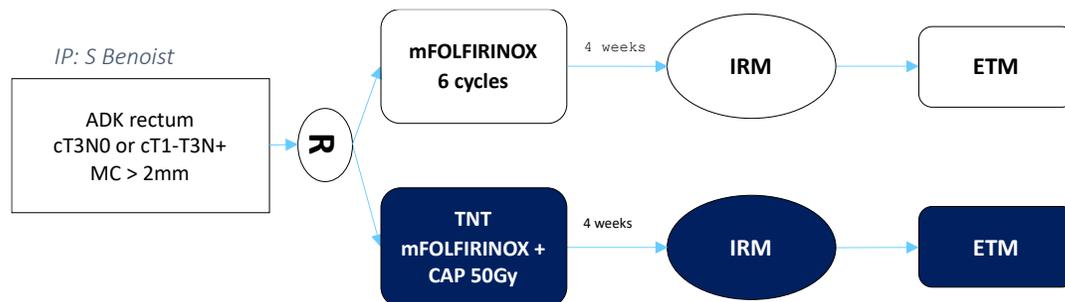
Gérard JP et al., ASCO 2022

Stratégies de désescalade

→ Pour favoriser la désescalade

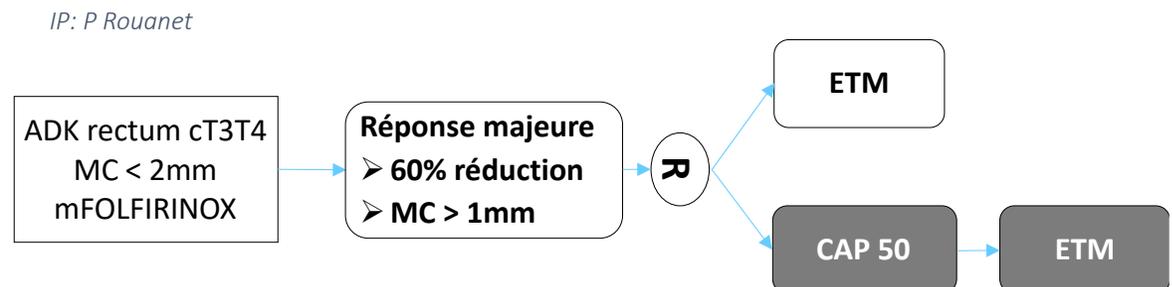
- Irradiation sélective basée sur la mesure de la marge circonférentielle (MC) en IRM : paramètre le plus fiable pour prédire la résectabilité R0 (étude PSSR, Ding KF et al., ASCO 2022, abstr 15)
- ChT seule sans irradiation pelvienne :
 - Etude FORWARDC : pas de différence de résection R0, réponse majeure, survie sans RL ou survie sans maladie à 3 ans (Deng Y et al., J Clin Oncol 2019)
 - Etudes en cours : phase III GRECCAR16/NORAD01, sélection basée sur la MC
 - GRECCAR 14 : sélection basée sur la réponse, tumeurs plus avancées
- Immunothérapie pour les tumeurs dMMR/MSI (Cercek A et al., NEJM 2022)? Très rares.....

Schéma de l'étude GRECCAR16/NORAD01



Brouquet B et al., BMC Cancer 2020

Schéma de l'étude GRECCAR14





TNCD 2021

Tumeurs T3 \geq 4cm ou mrT3 c-d ou N 1-2

RÉFÉRENCES

- **Moyen et bas rectum** : traitement néoadjuvant total puis chirurgie avec exérèse complète du mésorectum :
 - Traitement néoadjuvant total : 6 cycles de FOLFIRINOX puis chimioradiothérapie CAP50 associé à une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capecitabine) pour les T3 chez des patients en bon état général (PS 0-1) âgés de 18 à 75 ans (*recommandation : grade A*).
 - Ou traitement néoadjuvant total : radiothérapie courte (5x5Gy) puis chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 pour les T3 à risque (envahissement veineux extramural, CRM \leq 1mm, cN2, envahissement ganglionnaire pelvien latéral) (*recommandation : grade B*)

OPTIONS

- Pour les T3 du rectum moyen et inférieur : CRT préopératoire. Protocole CAP 50 (*recommandation : grade A*).
- CAP 45 (45 Gy + capecitabine 825 mg/m² les jours de radiothérapie) (*recommandation : grade A*).

Tumeurs T1 sm2-3, T2N0 ou mrT3 a-b N0 < 4 cm

RÉFÉRENCES

- La résection antérieure du rectum réalisée selon les modalités décrites précédemment (cf. 5.5.1.1) est le traitement standard pour les T2 et T3 a-b du haut rectum et pour les T2 du moyen/bas rectum (*recommandation : grade B*).
- Traitement néoadjuvant total : 6 cycles de FOLFIRINOX puis chimioradiothérapie CAP50 associé à une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capecitabine) pour les T3 chez des patients en bon état général (PS 0-1) âgés de 18 à 75 ans (*recommandation : grade A*).
- Traitement néoadjuvant total : radiothérapie courte (5x5Gy) puis chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 pour les T3 à risque (envahissement veineux extramural, CRM \leq 1mm) (*recommandation : grade B*).
- Si la lésion T2 présente une marge circonférentielle sur l'IRM < 2mm, une CRT de type CAP 50 (50 Gy + capecitabine) peut être proposée en préopératoire (*accord d'experts*).
- Si une stratégie de conservation d'organe est envisagée, un traitement néoadjuvant par chimioradiothérapie CAP50 peut-être proposé pour les T2N0-1 (*recommandations : grade A*).
- En cas de classement pN1-2 ou R1, traitement postopératoire cf. 5.5.2.3.2.



A propos d'un cas clinique



→ Base de données internationale, 793 patients en RC clinique suivant une stratégie WW : risque de RL et métastases surtout les 3 premières années

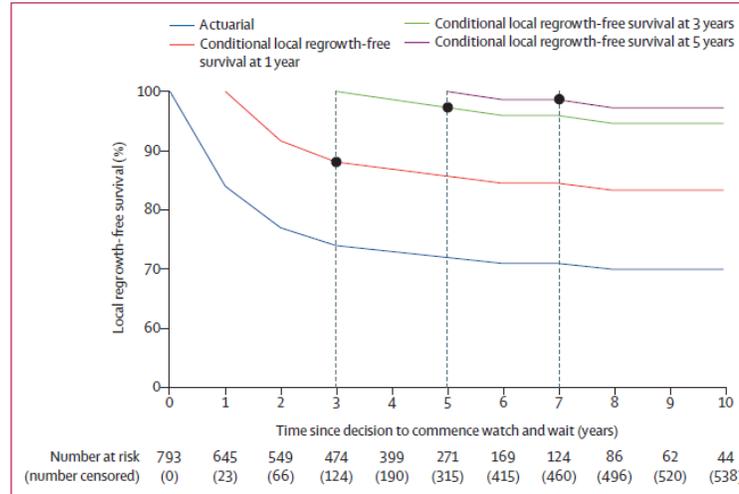
→ Surveillance : recommandations internationales

Year	Serum carcino-embryonic antigen	DRE	Endoscopy	Pelvic MRI	Chest and/or abdominal CT
1	3 months	3-4 months	3-4 months	3-4 months	6-12 months
2	3 months	3-4 months	3-4 months	3-4 months	Annually
3	3 months	6 months	6 months	6 months	Annually
4	6 months	6 months	6 months	6 months	Annually
5	6 months	6 months	6 months	6 months	Annually

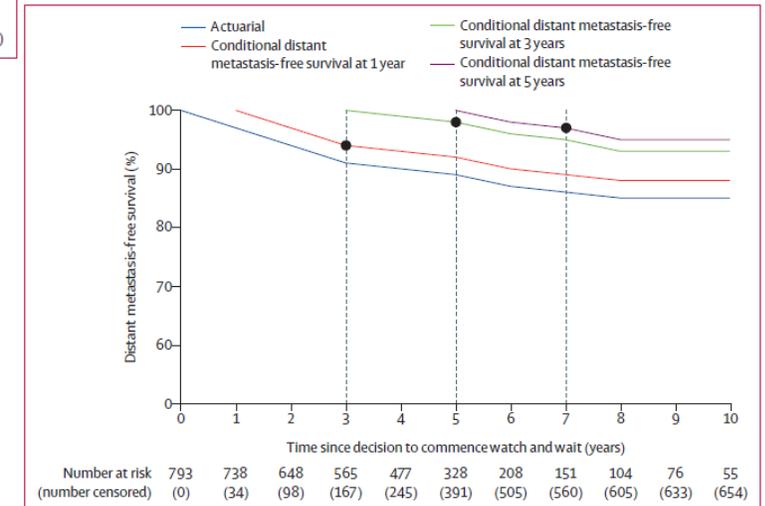
First follow-up assessments typically occur at 6-8 weeks following completion of preoperative or definitive treatment. DRE, digital rectal examination.

Fokas E et al., Nat Rev Clin Oncol 2021

Survie sans rechute locale



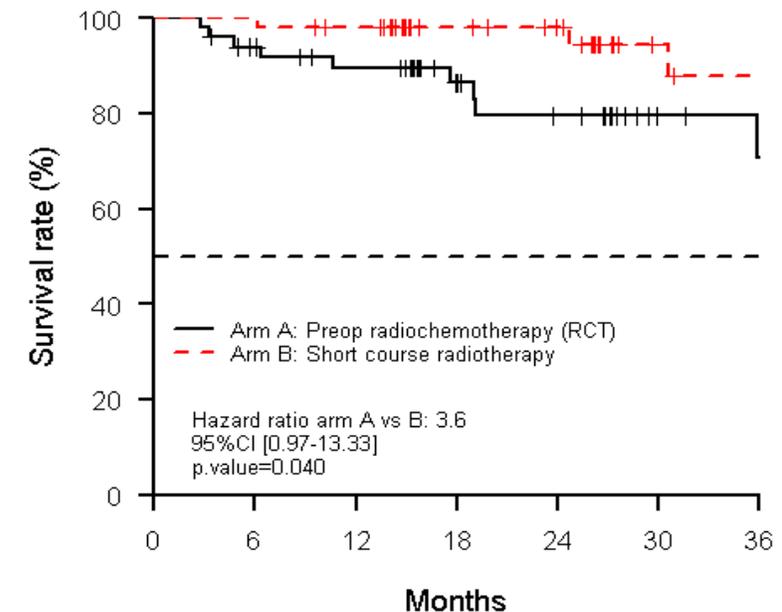
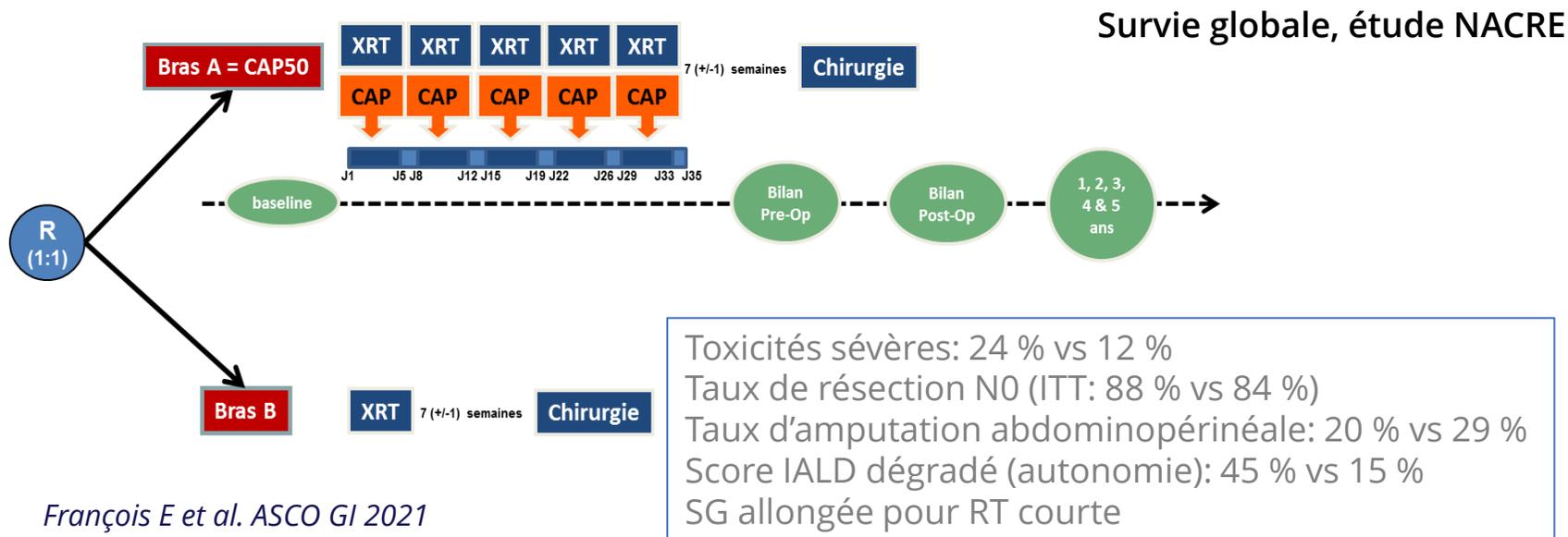
Survie sans rechute métastatique



Fernandez LM, Lancet Oncol, 2021; 22(1): 43-50

RT néoadjuvante des cancers localement évolués, sujets âgés

- Plusieurs études RT seule vs RCT (Bujko 2006, EORTC-22921 et FFCD 9203) : **taux plus élevé de ypCR** (et diminution des RL pour l'essai FFCD 9203) **mais pas de différence de survie sans maladie ni SG ni préservation sphinctérienne, pas de différence de taux de toxicité sévère, pourtant**
- La RCT est devenue le standard
- Délai avant chirurgie : pas de différence entre TME à J7 ou après 4-8 semaines (étude Stockholm III)
- Chez les sujets âgés (≥ 75 ans) : étude de phase III PRODIGE 42-GERICO12-NACRE



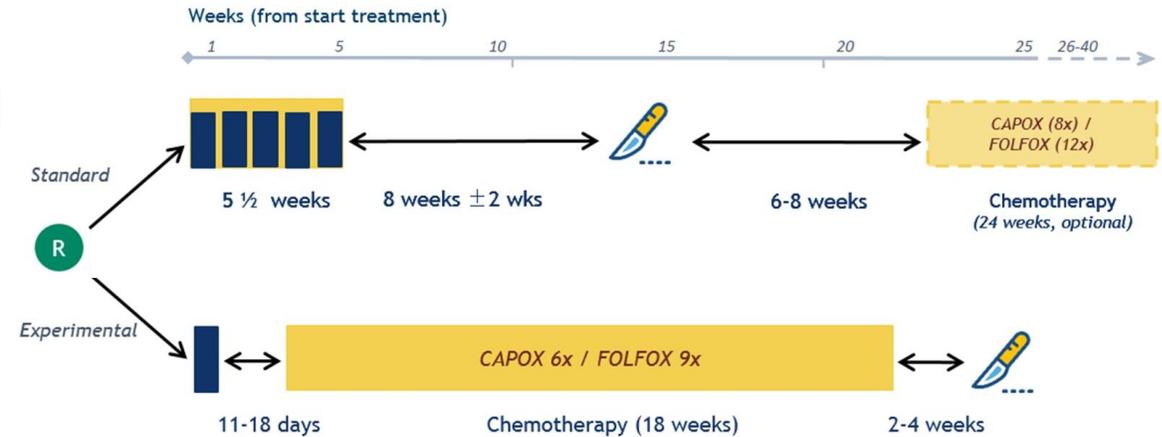
RT néoadjuvante des cancers localement évolués, sujets âgés

→ Séquences thérapeutiques : ChT intercalée entre RT courte et chirurgie : bras expérimental de l'étude RAPIDO

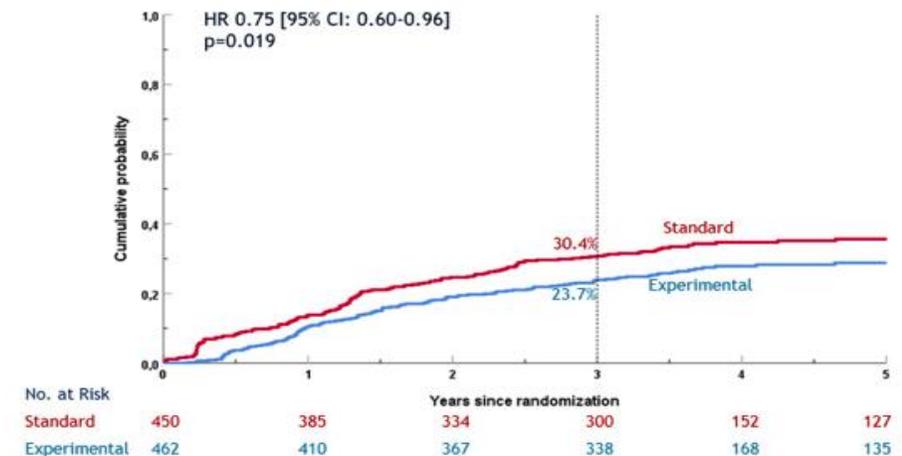
Synthèse des résultats étude RAPIDO

	Bras contrôle	Bras expérimental	p
Taux de résection R0	90,5%	90,5%	n.s.
Taux de pCR	14,3%	28,4%	<0,001
Taux d'échec à la maladie sans	30,4%	23,7%	0,019
Taux de survie sans maladie sans	69,6%	76,3%	
Taux de métastases à distance sans	26,8%	20%	0,005
Taux de rechute locorégionale à 3 ans	6%	8,7%	0,09
Taux de survie globale sans	88,8%	89,1%	n.s.

Bahadoer RR et al. Lancet Oncol 2021

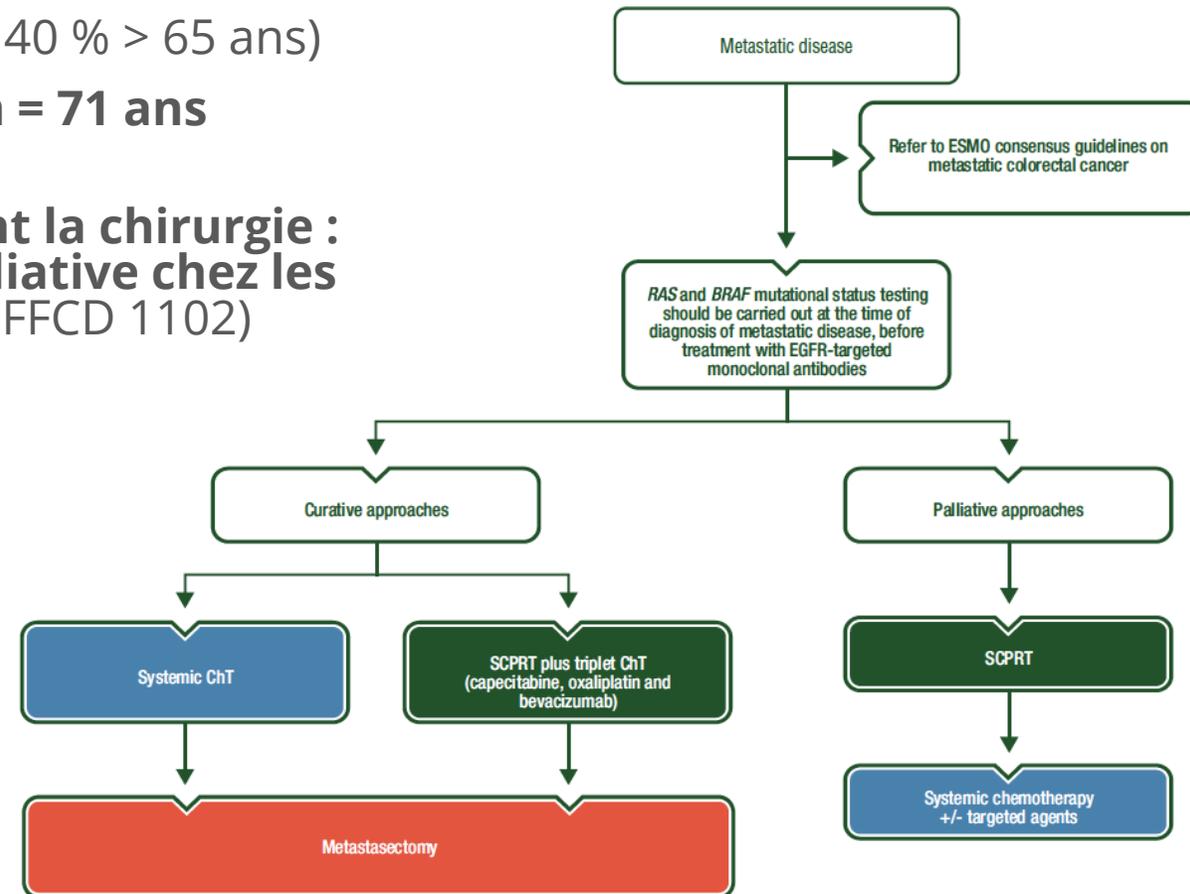


Disease-related Treatment Failure



RT néoadjuvante des cancers localement évolués, sujets âgés

- Dans les études, peu de sujets âgés (dans RAPIDO, 40 % > 65 ans)
- Or âge médian au diagnostic de cancer du rectum = 71 ans et 40 % ont plus de 75 ans
- Beaucoup de sujets âgés sont PS \geq 2 et/ou refusent la chirurgie : RT palliative? Résultats satisfaisants de la RT palliative chez les patients avec métastases synchrones (dont étude FFCD 1102) et recommandation ESMO
- La RT courte selon le schéma suédois a une efficacité prouvée équivalente à celle de la ChT
- Chez les sujets âgés, l'étude NACRE est en faveur d'une RT courte
- Pour les tumeurs localement avancées, le schéma RAPIDO est le standard, possible chez les sujets âgés (mais attention à la dose d'oxaliplatine)
- En situation palliative, la RT réduit les symptômes (mais quelle est la dose suffisante pour stériliser la tumeur en cas de refus de la chirurgie?)



Glynn-Jones R et al. Ann Oncol 2016

Chimioradiothérapie néoadjuvante des cancers localement évolués, sujets âgés

Principaux essais de RCT dans le cancer du rectum

RCT

Conservation rectale OPERA ou GRECCAR ou OPRA

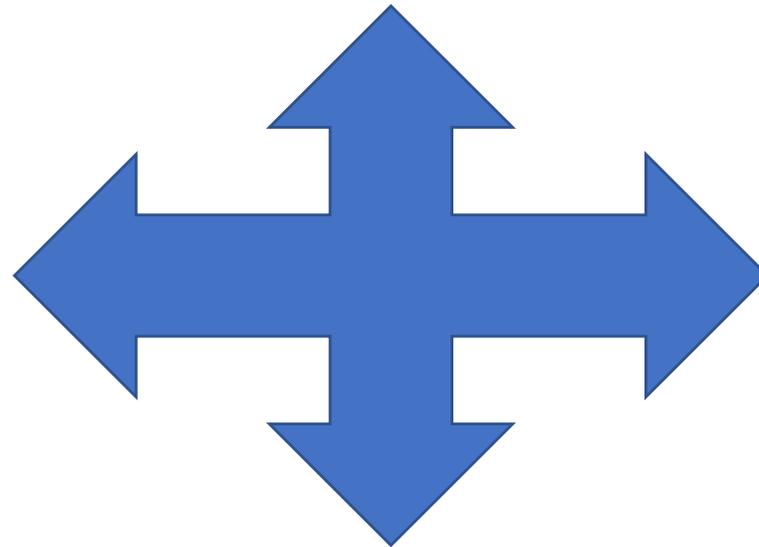
Conservation anale GRECAR 1

RT courte vs RCT

TTROG 0104

NACRE (âge ++)

POLISH TRIAL



CT d'induction ou consolidation

PRODIGE23 RCT VS CT+RCT

**AIO/CAIO CT courte RCT vs
RCT + CT courte**

**OPRA CT longue + RCT vs
RCT + CT longue**

RAPIDO: CT courte + RCT

Chimioradiothérapie néoadjuvante des cancers localement évolués, sujets âgés

- **TTROG 01.04 : pas de différence en survie sans récurrence (SSR) ni SG mais bénéfique de la RT courte pour le taux de rechute locale** (Ngan et al., J Clin Oncol)
- **Etude Polish II : pas de différence en SSR ni SG** (Cisel et al., Ann Oncol 2019)
- **NACRE : plus d'amputation abdominopérinéale dans le bras RT courte, plus de downstaging dans le bras RCT, pas de différence en SSR mais amélioration de la survie spécifique et de la SG dans le bras RT courte** (François E et al., ASCO GI 2021)
- **Essai CAO/AIO/ARO-12 : taux de pCR 25 % bras RCT puis FOLFOX vs 17 % dans le bras FOLFOX puis RCT** (Fokas et al., JAMA Oncol 2022)
- **Essai OPRA : survie sans proctectomie meilleure dans le bras consolidation**
- **Essai RAPIDO : moins de métastases à distance dans le bras RT courte puis CT, SG identique** (Bahadoer et al., Lancet Oncol 2021)
- **Essai GRECCAR-6 : plus de morbidité postopératoires quand augmentation du délai entre TNA et chirurgie 11 semaines vs 7 semaines** (Lefevre et al., J Clin Oncol 2016)
- **Essai PRODIGE 23 : réponse pathologique augmentée dans le bras mFOLFIRINOX et amélioration de la survie sans maladie à 3 ans** (75,7 % dans le bras TNT vs 68,5 % dans le bras RCT), **mais large majorité de patients < 70 ans** (Conroy T et al., Lancet Oncol 2021)

Chimioradiothérapie néoadjuvante des cancers localement évolués, sujets âgés

Stratégie dans le cancer du rectum non métastatique, sujet âgé

	RCT ± ChT ou RT courte + ChT	RT courte + délai long	RT courte + délai court
Sujet âgé à risque opératoire mais opérable			
Objectif R0			
pT0pNO			
Conservation rectale			

Chimioradiothérapie néoadjuvante des cancers localement évolués, sujets âgés

Pas de standard reconnu

OPTIONS

Plusieurs options stratégiques sont possibles :

- Traitement chirurgical en un temps après CRT néoadjuvante de la tumeur primitive et de la (ou des) métastase(s)
- Traitement séquentiel après CRT, avec chirurgie première de la (ou des) métastase(s) puis chirurgie de la tumeur primitive
- Peuvent également se discuter :
 - une chimiothérapie néoadjuvante 4 à 6 cycles
 - une radiothérapie courte (25/5) permettant de débiter rapidement une chimiothérapie plus active sur les métastases, puis 3 mois plus tard chirurgie rectale et des métastases, suivie d'une reprise de la chimiothérapie jusqu'à un total de 6 mois
 - une chimiothérapie périopératoire de la (ou des) métastase(s) suivie du traitement de la tumeur rectale.

Cotte E et al., TNCD 2021

→ Remarques :

- La stomie est mal acceptée chez la personne âgée, problème d'autonomie
- La RT courte est souvent plus facile à réaliser (problèmes de déplacements, mauvaise tolérance de la RCT)
- Le schéma 5x5 ne compromet pas totalement la possibilité de conservation. Il n'est pas optimal sur le plan de la rechute locale mais peut être très envisageable chez le sujet âgé/fragile. Possibilité de boost au 6^e jour?



Se poser la question de l'objectif thérapeutique chez un sujet âgé en fonction de son état général

Stratégie dans le cancer du rectum métastatique, sujet âgé

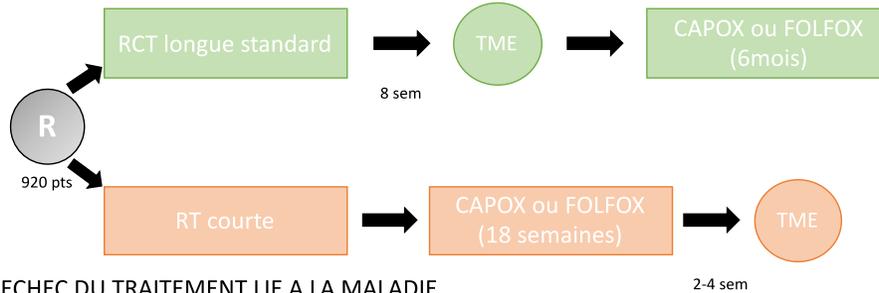
	RCT ± ChT	RT courte puis ChT	ChT + RCT
Contrôle local			
cCR			
Tolérance et compliance thérapeutique		?	

Revue de la littérature : les évolutions majeures depuis 2020

→ Traitement néoadjuvant total (TNT) : étude RAPIDO et étude PRODIGE 23

RAPIDO

Stadification IRM
Cancer du rectum LA de haut risque, Au moins un critère: cT4a, cT4b, N2, invasion vasculaire extramurale, ganglions latéraux envahis, envahissement mésorectum

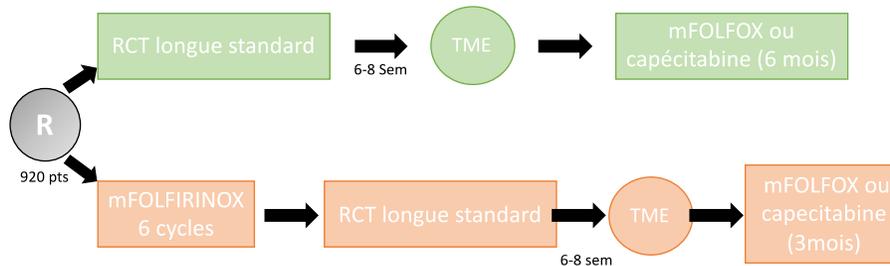


CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL: ECHEC DU TRAITEMENT LIÉ A LA MALADIE

Van der Valk et al., Radiother. Oncol., 2020

PRODIGE 23

Stadification IRM
cT3 à haut risque de récurrence, cT4 Et/ou N+ PS 0-1



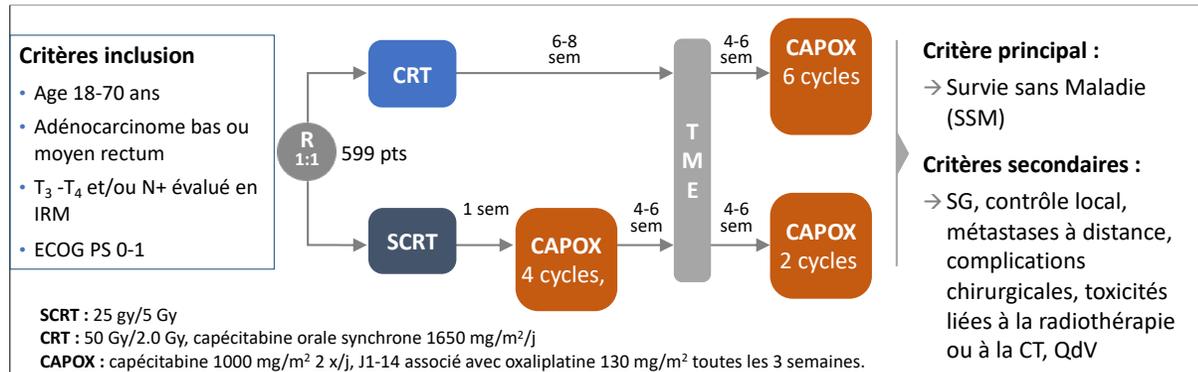
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL: SURVIE SANS RECIDIVE

Conroy et al., JCO, 2020

	RAPIDO (TNT vs RCT)	PRODIGE 23 (TNT vs RCT)
Âge des patients (année)	61 vs 61	61 vs 62
Nombre de patients	462 vs 450	231 vs 230
cT4 (%)	30,4 vs 31,8	17,8 vs 15,6
cN2 (%)	68 vs 68	nc
Envahissement mésorectum (%)	62 vs 60	26 vs 27,7
CJP	Taux d'échec du traitement lié à la maladie à 3 ans 23,7% vs 30,4% (HR = 0,75; IC95: 0,60-0,96; p = 0,019)	Survie sans maladie à 3 ans 75,7% vs 68,5% (HR = 0,69; IC95: 0,49-0,97; p = 0,034)
Survie sans métastase (%)	80 vs 73,2 *	78,8 vs 71,7*
Réponse pathologique complète (%)	26 vs 13 *	26 vs 11 *
Rechute locale (%)	8,3 vs 6	4,8 vs 7
Survie globale à 3 ans (%)	89 vs 89	91 vs 88

Revue de la littérature : les évolutions majeures depuis 2020

→ Etude STELLAR



- Pas de différence de survie sans métastases ni de survie sans récurrence locorégionale
- Toxicités de grade III/IV plus fréquentes dans le bras expérimental (26,5% versus 12,6%, p<0,001)
- Taux de complications post opératoires similaires

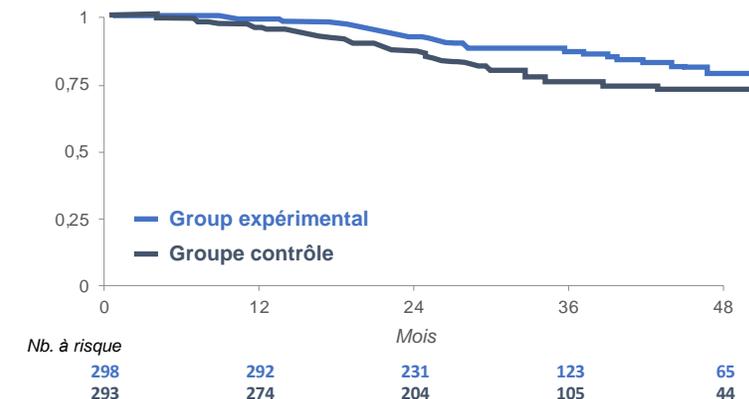
Survie sans maladie

	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	



Survie globale

	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	



Jin et al., JCO, 2021

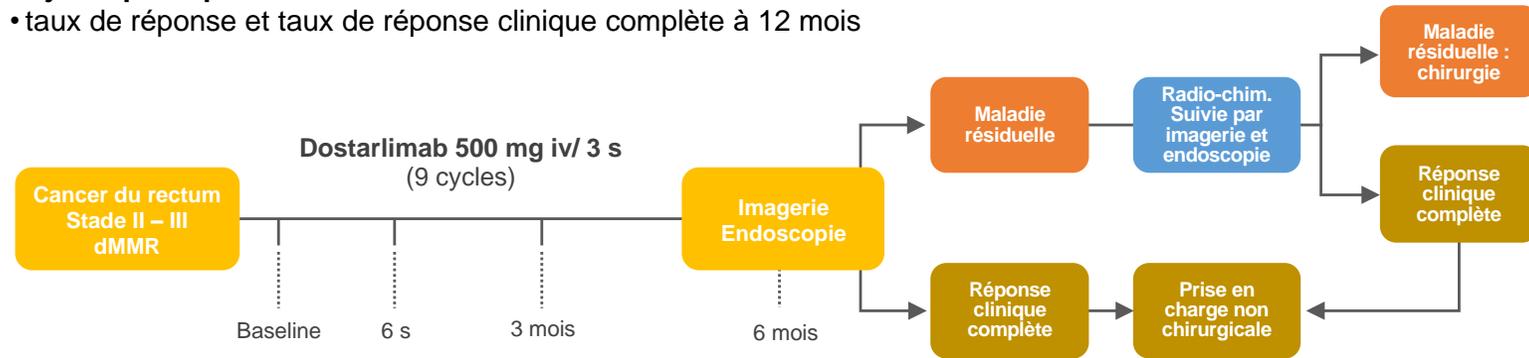
Revue de la littérature : les évolutions majeures depuis 2020

→ Tumeurs MSI

Etude de phase II (n=30) monocentrique MSKCC

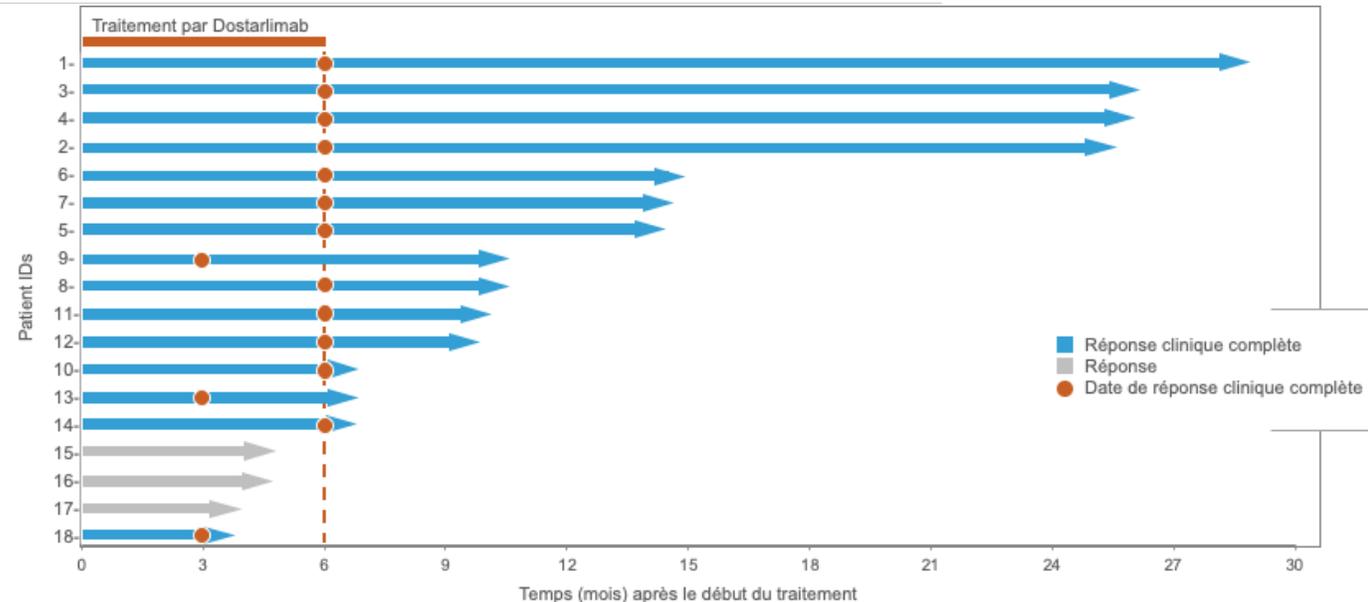
Objectif principal :

- taux de réponse et taux de réponse clinique complète à 12 mois



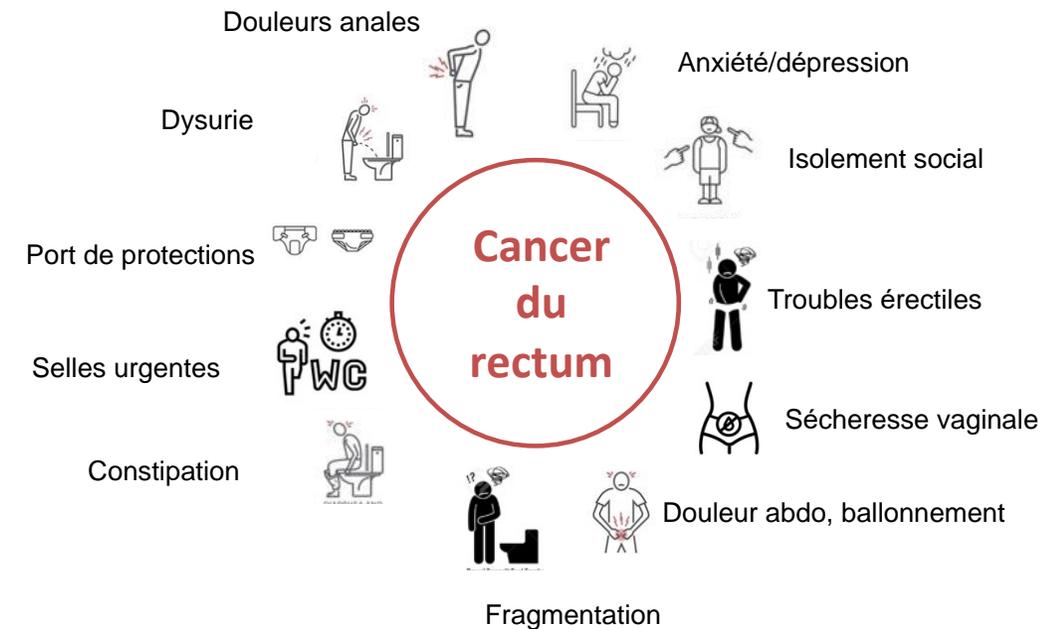
Cercek et al, NEJM 2022

- RC sous dostarlimab dans l'ensemble de la population traitée sans toxicité significative.
- Pas de RCT ou chirurgie complémentaire nécessaire à ce jour
- Faible effectif, évaluation carcinologique clinique uniquement: nécessité de plus de recul avant de définir un nouveau standard dans les tumeurs MSI



Qualité de vie : les PROMs dans le cancer du rectum

- **Depuis 40 ans, escalade thérapeutique pour améliorer le pronostic** (TME, RT puis RCT, puis CT induction / TNT)
 - Contrôle local dans 90 % des cas avec TNT + TME
 - SG à long terme \approx 80 %
- **Mais quelles conséquences sociales, professionnelles, psychologique?**
- **Outils d'évaluation de la QdV : échelles génériques** (SF-36, SF-12), **échelles dédiées aux patients avec cancer** (EORTC QLQ C30) **échelles plus spécifiques cancer du rectum** (EORTC QLQ CR29, QoL-CS)
- **Déterminants de l'altération de la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer colorectal, liés**
 - Aux caractéristiques socio-démographiques
 - À la santé psychique, comme l'anxiété/dépression
 - Au cancer et aux traitements, comme le type de chirurgie, la nécessité d'une stomie
 - Au mode de vie, comme la sédentarité



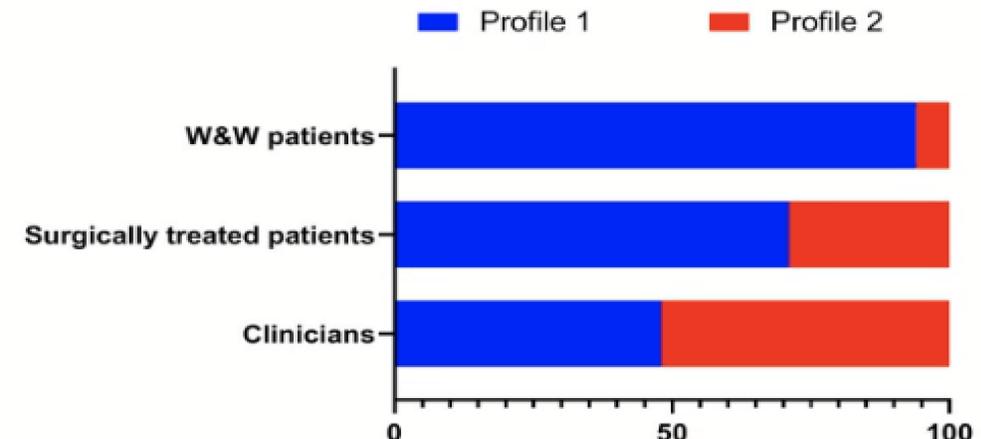
Qualité de vie : les PROMs dans le cancer du rectum

- **Séquelles digestives : Prévalence importante du LARS et du LARS majeur après chirurgie rectale** (64 % et 41 % respectivement, Bregendahl S et al., Colorectal Dis 2013)mais **LARS non rare dans la population générale. Le LARS majeur altère tous les domaines de la QdV, séquelles sexuelles de l'irradiation pelvienne, séquelles urinaires**
- **Préférences des patients** (Harisson J et al., Arch Surg 2008) :
 - Eviter la stomie: + de 60% des patients abandonneraient en moyenne 34% de leur espérance de vie
 - Eviter la radio chimio: + de 50% des patients abandonneraient en moyenne 25 % de leur espérance de vie
- **Détermination de plusieurs profils de patients** (Van der Valk M et al., Eur J Surg Oncol 2020)

Profils proposés aux patients pour savoir ce qu'ils considèrent comme le « meilleur » résultat

	Profil 1	Profil 2
Survie sans récurrence	7 ans	9 ans
Traitement après RCT	Watch and Wait	Chirurgie avec stomie définitive
Incontinence fécale	Fuites accidentelles de selles et mucus Port quotidien de protections	0
Séquelles urinaires	0	Perte de la sensation d'envie Nécessité d'aller uriner à heures fixes
Séquelles sexuelles	0	Homme: éjaculation rétrograde Femme: sécheresse vaginale
Inquiétudes au sujet d'une récurrence du cancer	Insomnies fréquentes	0

Réponses des patients selon qu'ils ont reçu chirurgie ou WW et réponses des cliniciens



Qualité de vie : les PROMs dans le cancer du rectum

→ **Pour limiter les séquelles de la RT :**

- Privilégier la RCT longue
- TME d'emblée sans RT? Etude FOWARC : moins de morbidité sans RT (Dong Y et al., J Clin Oncol 2019), étude NORAD01-GRECCAR16 en cours d'inclusion

→ **Faut-il éviter la stomie à tout prix?**

- LARS majeur après anastomose coloanale : 83,3 % (Trenti L et al., Eur J Surg Oncol 2018)
- Méta-analyse de 19 études (Lawday S et al., BJS Open 2021) : QdV identique dans 17 études pour chirurgie conservatrice ou stomie définitive

→ **Pour limiter les séquelles de la TME**

- Coelioscopie? Pas de différence pour fonction urinaire et sexuelle (Andersson J et al., BJS 2014)
- Robot? Pas de différence
- TME transanale? Pas d'étude randomisée mais probablement pas d'impact sur le résultat fonctionnel

→ **Fermeture précoce de la stomie de dérivation? 8-10 jours postopératoires**

- Pourrait améliorer le résultat (Keane C et al., BJS 2019)

→ **Peut-on éviter la TME?**

Qualité de vie : les PROMs dans le cancer du rectum

Comparaison excrèse locale et TME :

→ Etude rétrospective cas-contrôles TME vs excrèse locale (EL)

- LARS majeur 54,5 % vs 23,8 %, $p < 0,01$
- Séquelles urinaires et sexuelles comparables
- QdV globale : 65,9 vs 79 ($p < 0,01$)
- Moins d'impact socio-économique pour le groupe excrèse locale (EL)

→ Etude rétrospective cas contrôles WW vs TME

- LARS majeur 35,9 % vs 66,7 %
- Séquelles urinaires comparables
- Plus de pollakiurie après TME

QdV TME vs excrèse locale

Questionnaire FACT-G	TME n=44	EL n=44	p
Bien-être émotionnel	18.4	20.8	<0.01
Bien-être physique	22.8	25.2	0.02
Bien-être financier	19.8	22.7	0.03
Crains d'être loin des toilettes	1.82	2.88	<0.01
Activité sociale limitée par mes symptômes	2.2	3.21	<0.01
Activité sexuelle limitée	2.33	2.86	0.02
Je suis gênée par mes symptômes	1.95	3	<0.01
Je dors moins	2.49	3.45	<0.01
Port de protections	1.63	3.1	<0.01

Brachet S et al., Dis Colon Rectum 2022

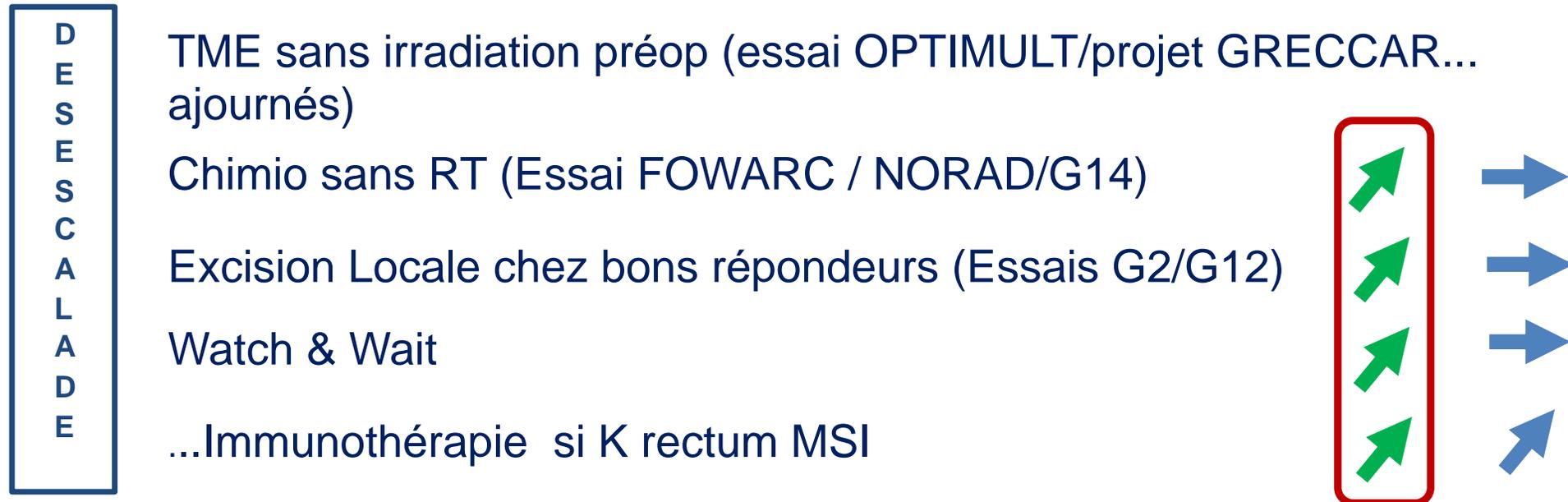
QdV TME vs WW

QLQ C30	WW n=41	TME n=41	p
Physical functioning	46.3	35.8	0.04
Role functioning	46.4	35.7	0.04
Cognitive function	47.5	35.5	0.02
Financial difficulties	34.7	48.6	0.001
Global health status	45.9	35.9	0.05

Hupkens B et al., Dis Colon Rectum 2017)

Qualité de vie : les PROMs dans le cancer du rectum

De la RCT préopératoire au TNT: résultats oncologiques optimisés, mais **QDV ?**



Désescalade: personnalisation /sélection, niveaux de preuve plus faibles...



Canal anal



Radiothérapie des cancers du canal anal : boost intégré

→ *Traitement standard établi sur des techniques anciennes de RT 3D , avec un objectif de contrôle local et préservation de fonction d'organe*

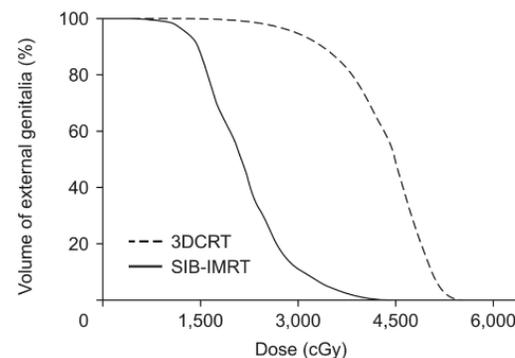
UKCCCR ACT 1 EORTC 22861 RTOG 87-04/ECOG 1289

→ Développement du boost intégré simultané (SIB) avec l'IMRT depuis l'étude RTOG 0529

Kachnic L et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012

→ Etude SIB-IMRT vs 3D séquentiel : **meilleure dosimétrie pour le SIB** (diminution des doses délivrées à l'intestin grêle, vessie et organes génitaux, **mais augmentation de la dose aux os iliaques**)

Sakanaka K et al., Radiat Oncol J. 2017



Radiothérapie des cancers du canal anal : boost intégré

- Cohorte rétrospective de 190 patients SIB vs 3D séquentiel : pas de différence en SG à 2 ans mais **moins d'étalement** (médiane 43 jours pour le SIB vs 60 jours pour le 3D séquentiel,

Franco P et al., Radiat Oncol J. 2018

- Etude PARADAC : analyse groupée de 7 essais de phase 2 et 3 de RT externe et RCT: association entre récurrence locorégionale et étalement long ($p=0,03$), taille tumorale supérieure ($p<0,001$) et sexe masculin ($p=0,045$).

Rivin del Campo et al., Eur J Cancer 2019

- **Avec l'IMRT, moins de toxicité aiguë** et pas plus de toxicité tardive ; moins d'interruptions de traitement, moins de traitements longs : **Survie plus élevée avec les traitements courts ou intermédiaires**

Elson J. et al., Cancer 2018

Ben-Josef E. et al., J Clin Oncol 2010

- **Pas de recommandations de dose pour le SIB** à l'heure actuelle (pas de bénéfice démontré d'une escalade de dose)

- En pratique courante en France : 60 Gy en 30 fractions sur la tumeur; 49,5 Gy en 30 fractions pour le pelvis

- Si tumeur T1 ou T2 < 3 cm, N0: 54 Gy / 30 fractions (tumeur et partie inférieure du mésorectum)

Pfeiffert D et al., Cancer Radiother 2016

Radiothérapie des cancers du canal anal : boost intégré

→ Pistes pour améliorer le SIB : **adaptation au risque**

→ **Essai PLATO au Royaume Uni**

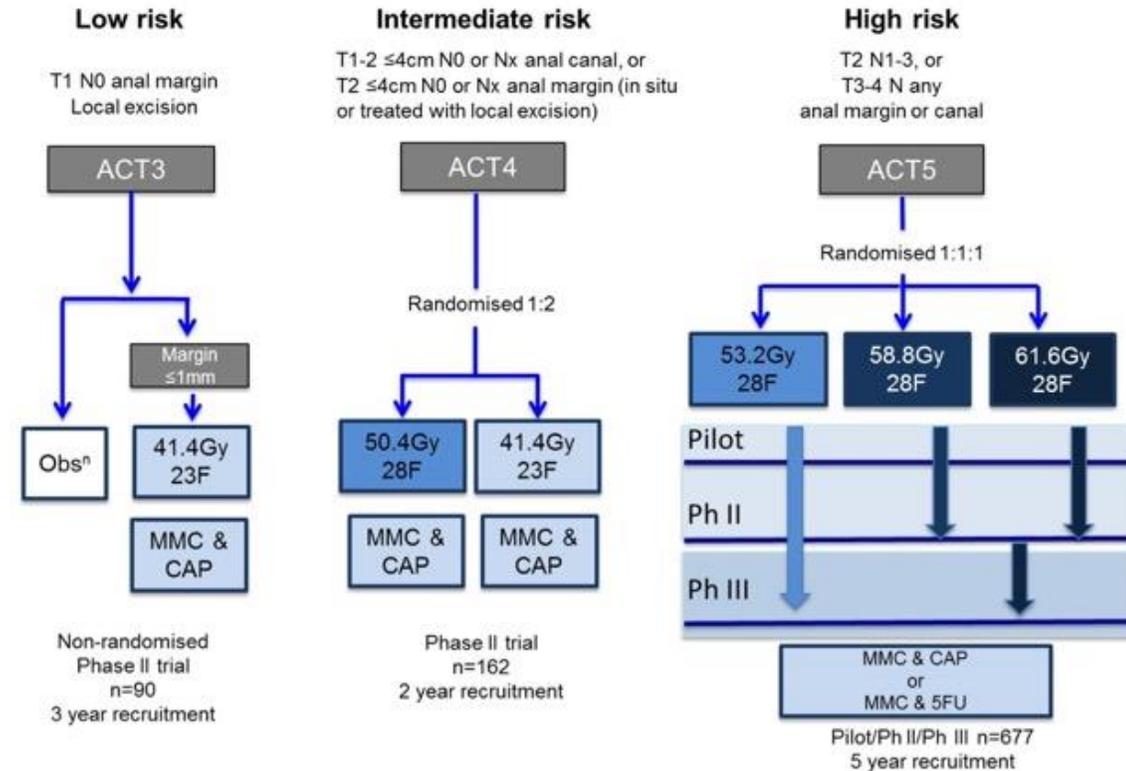
→ Analyse intermédiaire de l'ACT5 :

→ Intérêt d'une escalade de dose pour les: cancers du canal à haut risque

→ N = 140 patients / 459 (inclusion actuelle n = 315 patients)

→ Compliance identique de RT

- Etalement moyen 38 jours
- 30% d'arrêt > 3 jours
- Toxicités aiguës identiques



Radiothérapie des cancers du canal anal : boost intégré

Pistes pour améliorer le SIB

→ **Adaptation à la réponse tumorale (ART)**

- RT adaptative permettant de prendre en compte l'anatomie du jour, tumeur et position et d'adapter la dose selon réponse ou résistance
- Etude de phase II en cours ROAR-A, premiers résultats cliniques sur 26 patients dont 6 avec séances quotidiennes d'ART guidée par CBCT

Aström LM et al., Radioth Oncol 2022

- Analyse de la qualité de vie : questionnaires mal adaptés dans les études anciennes; actuellement utilisation du **questionnaire EORTC QLQ-ANL27**

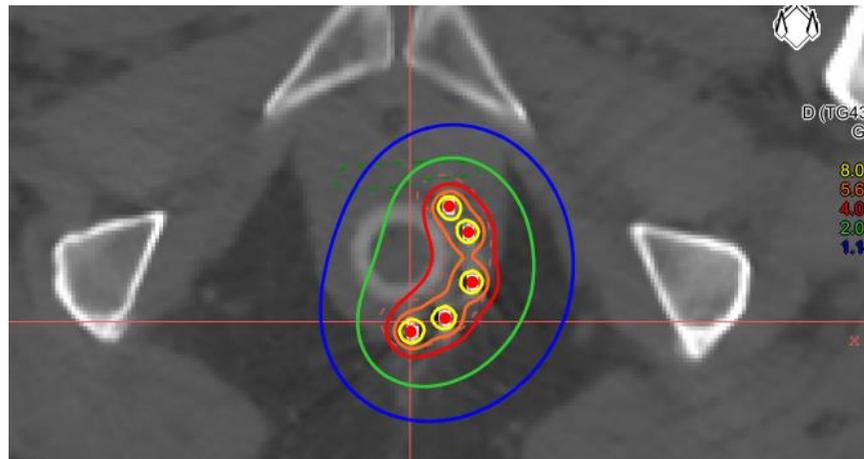
Sodergren S et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022

Radiothérapie des cancers du canal anal : boost intégré

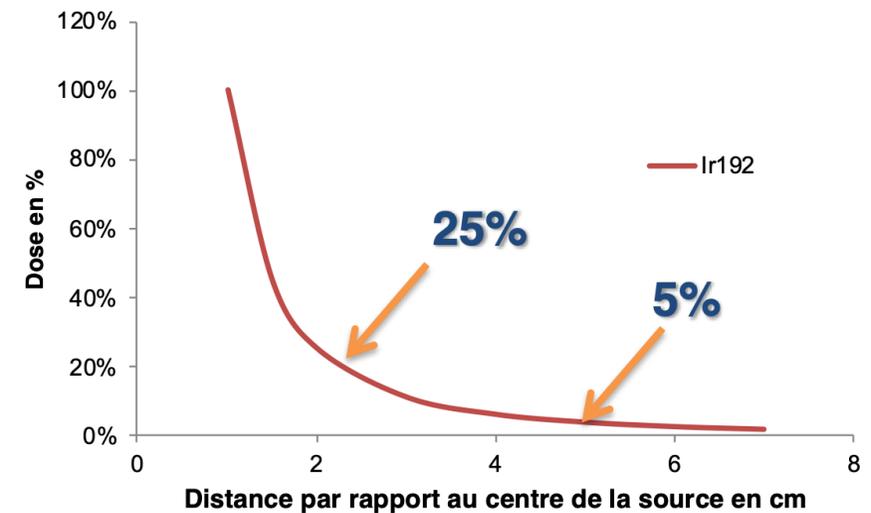
- **Boost par SIB bien toléré, permet une réduction de l'étalement; faisable dans toutes les indications de RCT sans les limitations propres à la curiethérapie**
- **Mais manque d'uniformité (pas de standard de dose) et importance de la délinéation des volumes**
- **Besoin d'études pour comparer boost par SIB (\pm ART) à boost par curiethérapie guidée par l'image**

Curiethérapie des cancers du canal anal

- Objectif : améliorer la tolérance en délivrant **moins d'irradiation aux organes adjacents et au sphincter controlatéral** (dose associée à la survenue d'incontinence)
- Fort gradient de dose : faible dose aux organes sains
- Irradiation ciblée, unilatérale



Curiethérapie : diminution de la dose selon l'inverse de la distance au carré



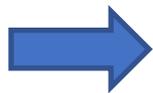
Curiethérapie des cancers du canal anal

- Indication : **toujours en complément de dose**; il faut que le patient ait eu une réponse au moins partielle
 - Tumeur N0 ou N+,
 - T1, T2 ou T3 non circonférentielle.
 - Doute sur la possibilité de la réaliser pour les tumeurs T4 (sans fistule ?)
- Technique débit pulsé ou haut débit de dose
- Plus de toxicité avec bas débit de dose dans certaines études
- Réalisé 2 à 3 semaines après RT ± ChT pelvi-inguinale
- Hospitalisation < 48 heures
- Dans plusieurs séries : pas de diminution de survie globale, survie sans rechute, survie sans colostomie
- En France, environ 15 % des patients reçoivent une curiethérapie pour cancer du canal anal

Varela Cagetti et al. Brachytherapy 2019

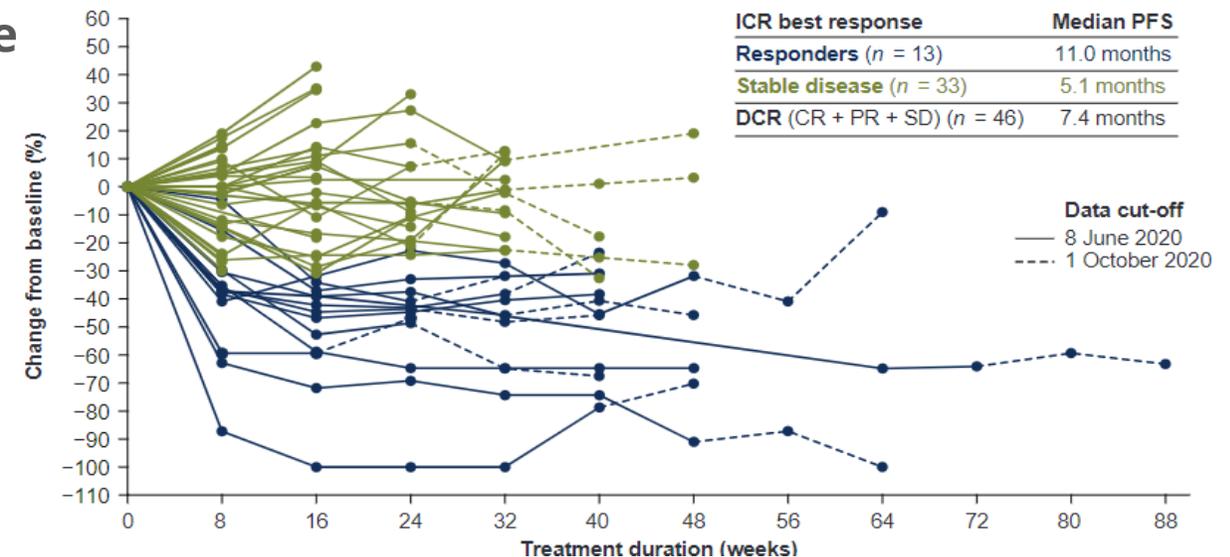
Immunothérapie dans les cancers du canal anal

- **Rationnel** : peu d'anomalies actionnables, charge mutationnelle tumorale généralement faible et formes MSI < 1 %, mais expression de PD-L1 assez fréquente et 80 à 90 % des cas liés à HPV avec échappement immunitaire viro-induit: objectif de rétablir la réaction immunitaire
- Quelques données préliminaires en phase avancée, études monobras, petits effectifs, **peu de répondeurs mais avec durées de réponse prolongées**, pas de marqueurs prédictifs de la réponse identifiés à ce jour



Faut-il associer à la ChT?

Etude NCI9673, nivolumab



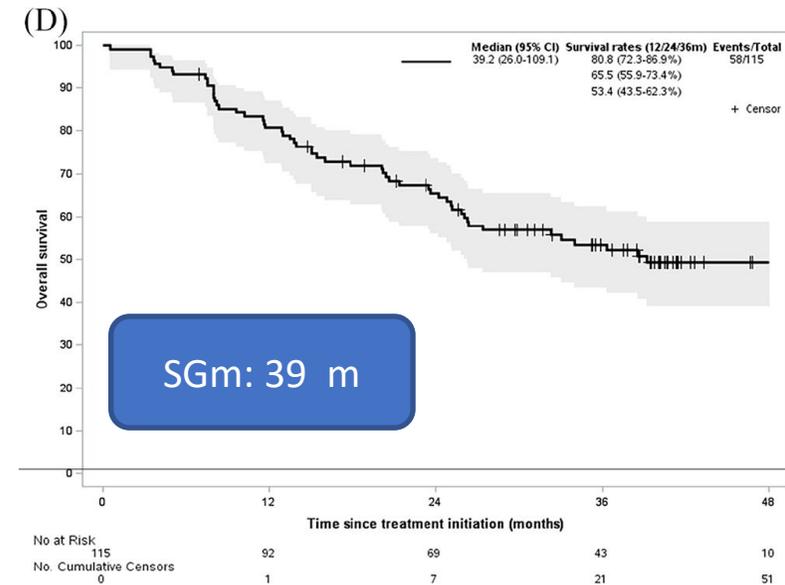
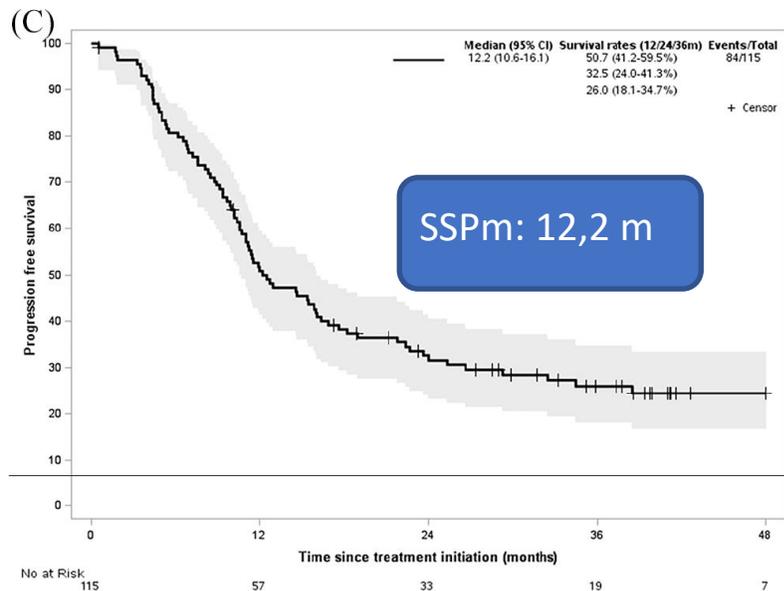
Rao et al., ESMO Open 2022

Immunothérapie dans les cancers du canal anal

→ Schémas de ChT dans le cancer du canal anal :

- Recommandations internationales (ESMO, NCCN) : carboplatine + paclitaxel (étude InterAACT)
- **En France DCF** (docétaxel + cisplatine + 5FU) **ou mDCF** (pas de différence de SSP ni SG entre les deux) **depuis les études Epitopes**

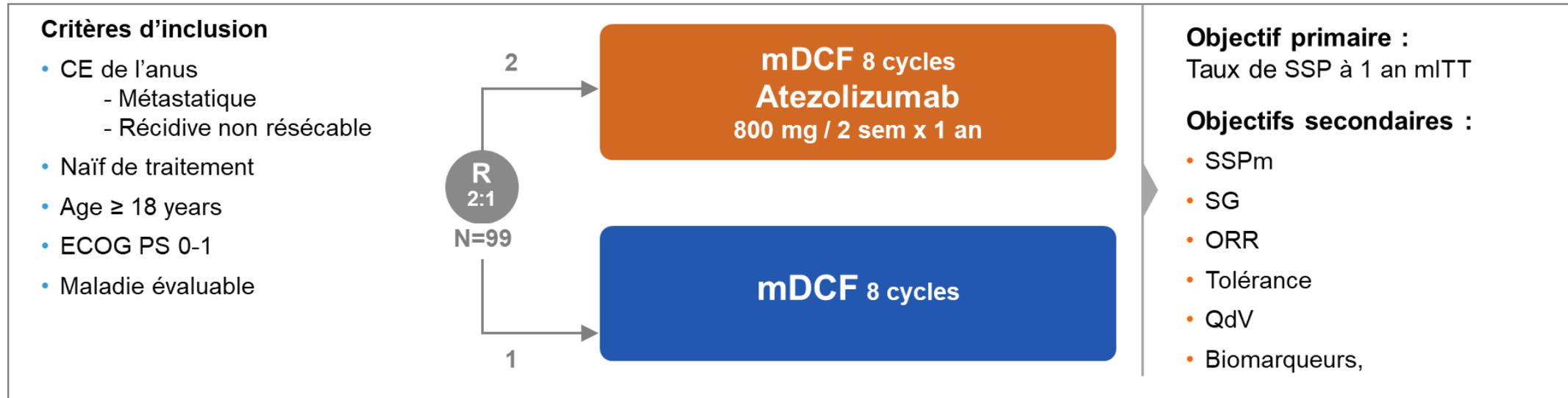
Analyse des données poolées des études Epitopes-HPV01 et HPV02



Rao et al., *J Clin Oncol* 2020
Kim S et al., *Ther Adv Medical Oncol* 2020

Immunothérapie dans les cancers du canal anal

→ **Etude SCARCE en L1 dans le cancer métastatique.** Randomisation mDCF 8 cycles + atézolizumab (ATZ) vs mDCF seul, objectif principal taux de SSP à 1 an en mITT



Objectif principal : SSP à 1 an (hypothèses : H0 35 % ; H1 50 %)

Stratification: âge (<65 vs ≥ 65 ans), stade (métastases synchrones vs métachrones vs localement avancé non meta)

Kim S et al., ASCO® 2022

Immunothérapie dans les cancers du canal anal

→ Etude négative sur le critère principal.

- Toxicité majorée,
- Aucun bénéfice dans aucun sous-groupe clinique

→ Autres études en cours d'association ChT+IO

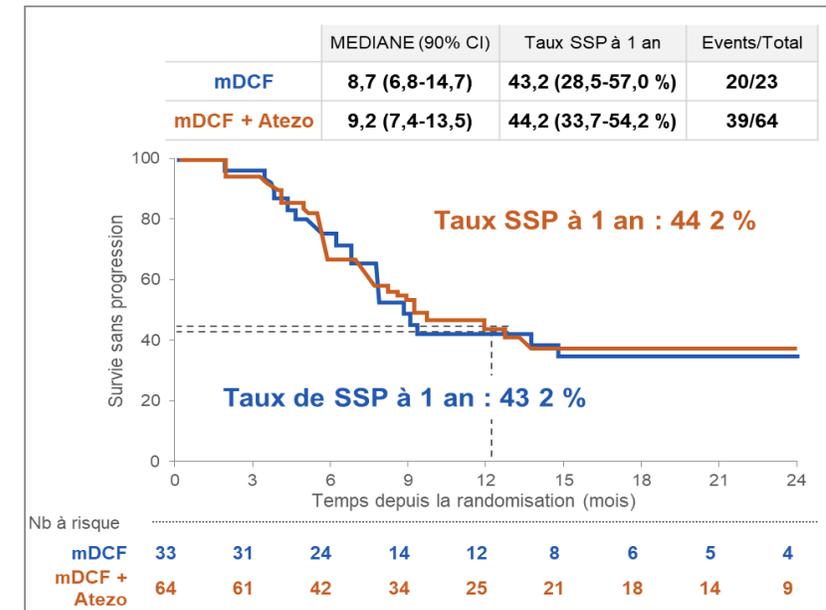
- Pod1UM 303 / InterAACT 2 : carboplatine + paclitaxel (CP) vs CP + rétifanlimab
- EA2176 : CP + nivolumab vs CP seul

→ Des réponses en monothérapie, avec des contrôles durables, mais chez peu de patients (10-15%), sans possibilité de sélectionner les patients candidats

→ Pas de bénéfice démontré de l'association avec la ChT (mais multiples études en cours)

→ Pistes potentielles : combinaisons anti-PD-1 avec vaccination, thérapies cellulaires

SSP, étude SCARCE



Messages à propos d'un cas clinique.....

- En présence d'une lésion suspecte, **la biopsie est toujours recommandée** et non l'exérèse monobloc d'emblée
- Même en présence d'une petite lésion, le **bilan d'extension est indispensable** : cohorte ANABASE : 18% des T1 étaient N+
- **L'échoendoscopie est le meilleur examen pour détecter une atteinte du sphincter interne**, la classification échoendoscopique est mieux corrélée au pronostic
- Traitement des **tumeurs T1 : RT exclusive** (mais beaucoup de patients ont une **exérèse locale**, sans différence de survie sans rechute)
- Lésion T1 : si un patient a eu une exérèse R1, faire une RT complémentaire
- Tumeurs T2N0 : traitement par RCT (RT exclusive en option si < 3 cm, avis d'experts). Dans la population T1 ou T2N0M0, bénéfice non significatif de la RCT vs RT

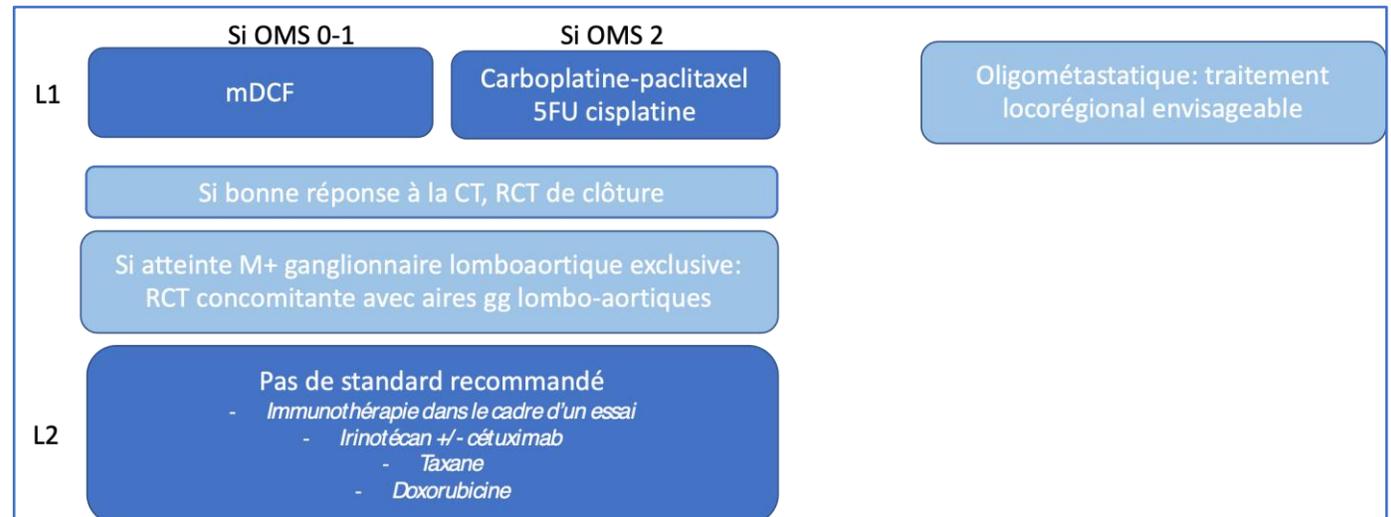
*Bacci et al. Dig Liver Dis 2021
Chai et al Jama Surg 2017*

Messages à propos d'un cas clinique.....

→ En situation métastatique :

- En routine, il n'y a pas d'indication à rechercher une anomalie moléculaire car cela ne débouchera pas sur une décision thérapeutique (peut être pertinent si l'on a le projet d'inclure le patient dans une étude clinique)
- Aucun standard n'est recommandé en L2 en France. Aux Etats-Unis, le NCCN recommande l'IO. L'ESMO ne recommande l'IO que dans le cadre d'un essai clinique

Stade IV : Proposition d'arbre décisionnel





GIST

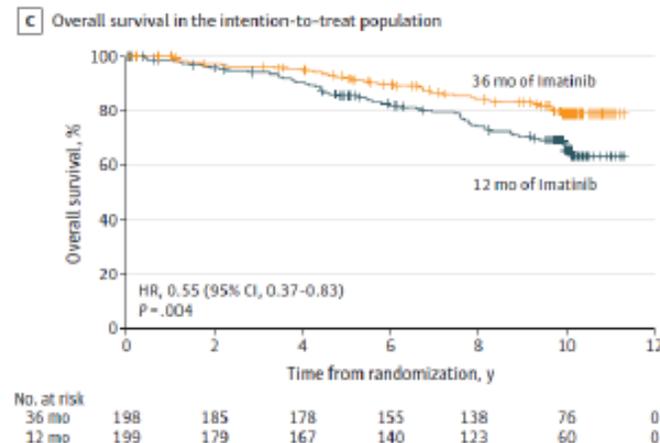
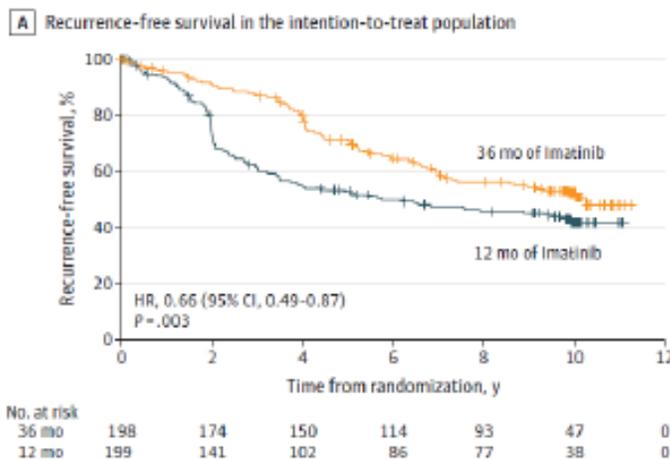
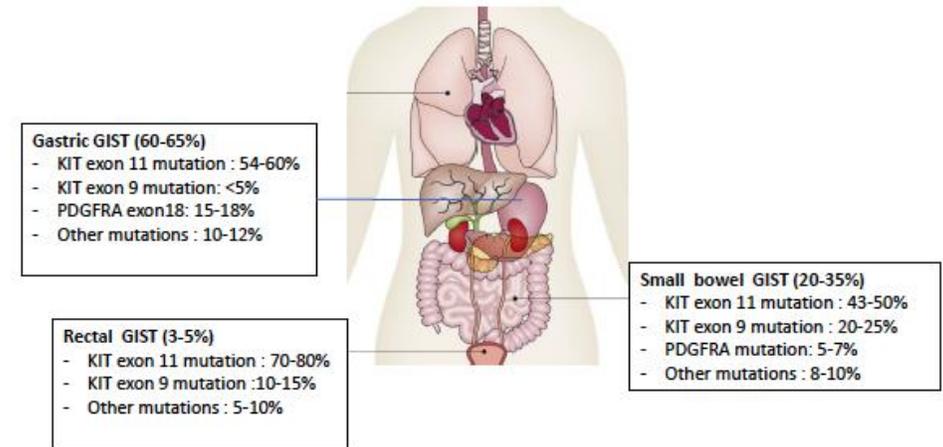


→ Maladie très hétérogène

- Plus de 10 sous-types moléculaires ayant des histoires naturelles très différentes
- Distribution des anomalies moléculaires très différente en fonction de la localisation
- La caractérisation moléculaire doit être faite en routine

→ Formes localisées : chirurgie et traitement adjuvant (imatinib) basé sur la mutation driver (résultats actualisés en 2020)

Distribution of mutations in the gastric, small bowel, and rectal GIST



Joensuu H et al., JAMA Oncol 2020

Altérations génomiques et traitement correspondant recommandations ESMO

Genomic alteration	Drug match	ESCAT score ^{a,b}
KIT mutations	Adjuvant imatinib	I-A ³³⁻³⁵
PDGFRA D842V mutations	Preoperative avapritinib	I-B ⁴⁸
NTRK rearrangements	NTRK inhibitors (e.g. larotrectinib, entrectinib)	I-C ⁵¹
BRAF mutations	BRAF inhibitors (including BRAF+MEK inhibitor combinations) ^c	III-A ^{c,53}

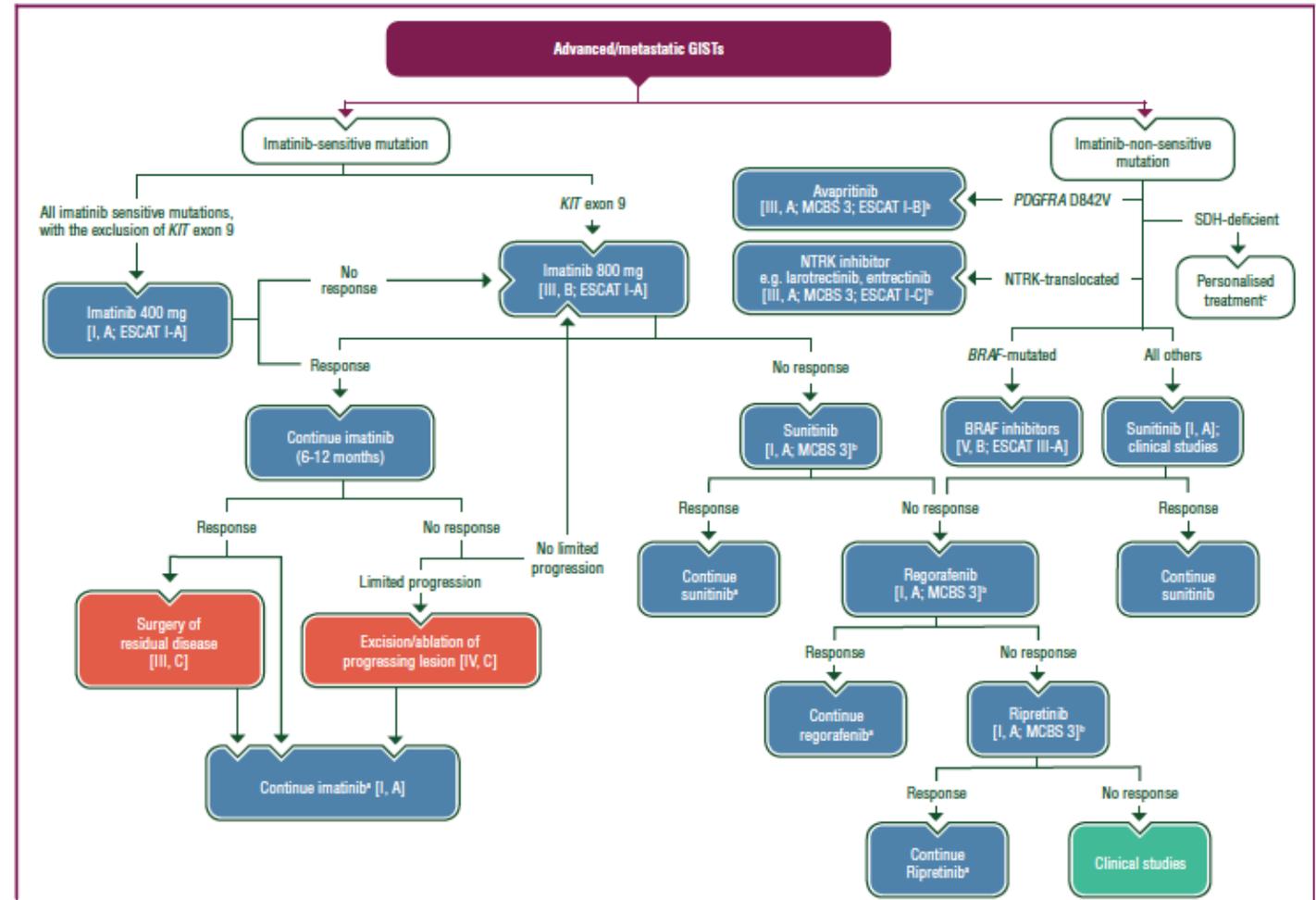
Casali P et al., Ann Oncol 2021

→ **Stade avancé : plusieurs thérapies ciblées évaluées ou en cours** (imatinib, sunitinib, régorafénib, riprétinib, avapritinib, cabozantinib, larotrectinib, entrectinib....)

→ **5 traitements principaux en cours d'étude (+ IO)**

- LENVAGIST (lenvatinib vs placebo) en L5 post riprétinib
- ATEZOGIST (imatinib vs imatinib + atézolizumab) en L5
- PEAK (CGT9486 + sunitinib vs sunitinib) en L2
- THE-630
- IDRX-40

Recommandations ESMO, stade avancé



Casali P et al., Ann Oncol 2021