

# Digestif

*Dr Simon Pernot, Institut Bergonié*

*Dr Denis Smith, Centre Magellan CHU Bordeaux*

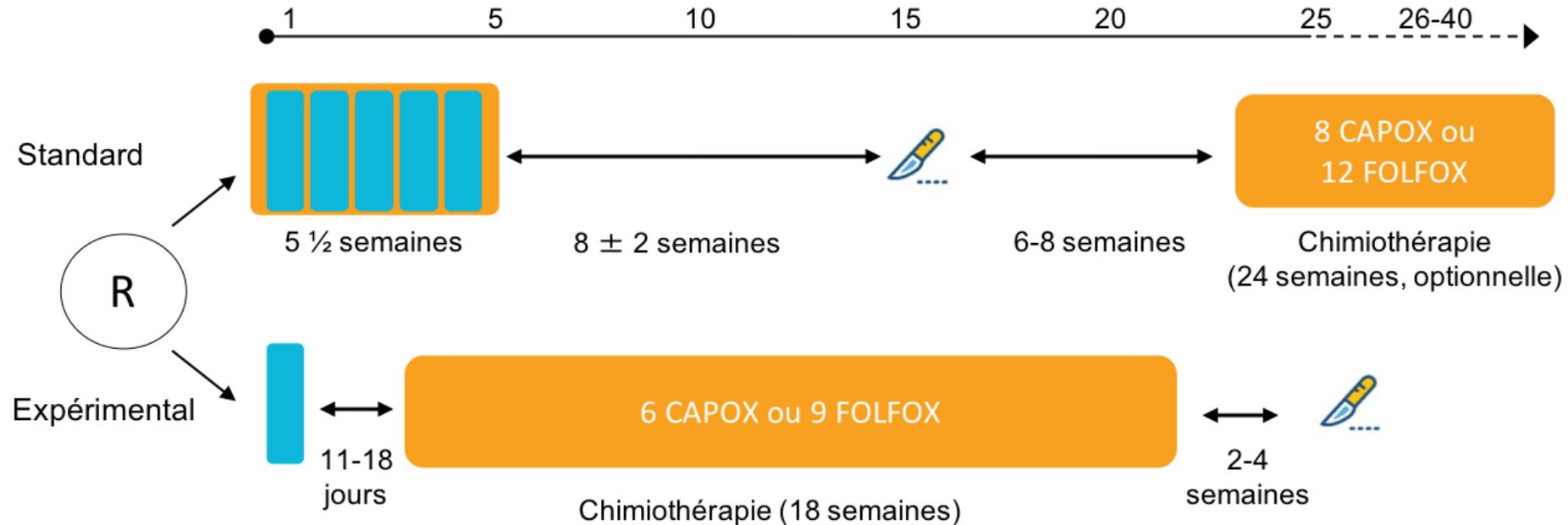
# Cancer du rectum localisé

*Dr Simon Pernot, Institut Bergonié*

# Cancer du rectum

## Étude RAPIDO : radiothérapie courte puis CAPOX/FOLFOX versus radiochimiothérapie en préopératoire

- Étude de phase III internationale, cancer du rectum localement avancé à haut risque



Standard - semaines 1 à 5-5,5 : 28 x 1,8 Gy ou 25 x 2 Gy 5j/semaine + capécitabine 2 x/j 825 mg/m<sup>2</sup> J1 à J33-38

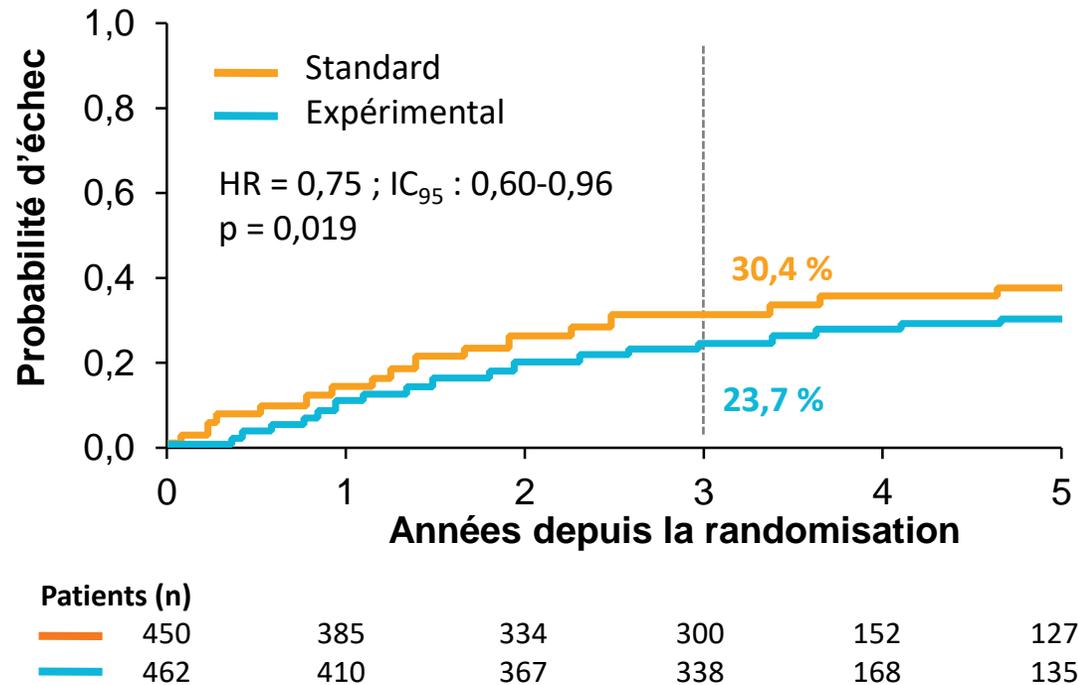
Expérimental - semaine 1 : 5 x 5 Gy ; semaines 3-20 : 6 CAPOX ou 9 FOLFOX

- Critère principal : échec du traitement dû à la maladie (récidive locorégionale ou métastatique, nouveau cancer colorectal, décès lié au traitement)

# Cancer du rectum

## Étude RAPIDO : radiothérapie courte puis CAPOX/FOLFOX versus radiochimiothérapie en préopératoire

### Temps à échec du traitement

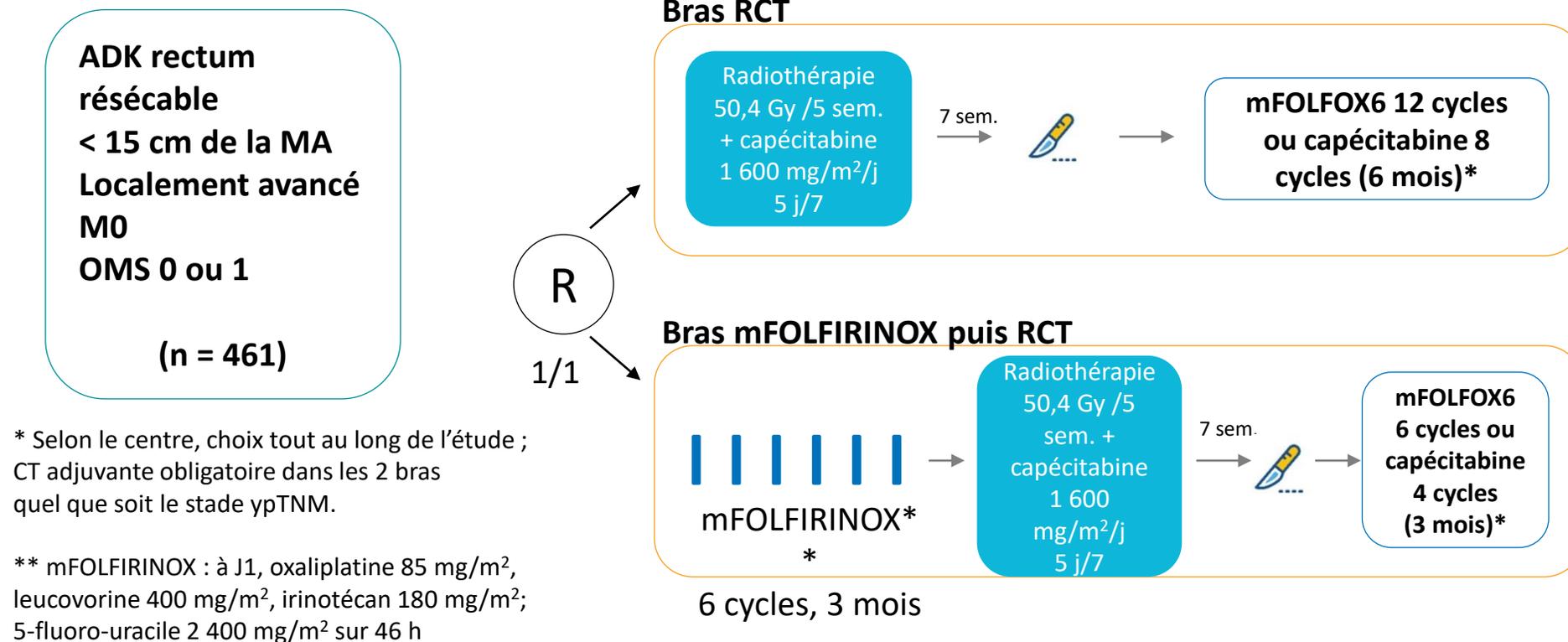


- Réduction du risque d'apparition de métastases
  - Taux à 3 ans : 20,0 % versus 26,8 %, HR = 0,69 (IC<sub>95</sub> : 0,54-0,90) ; p = 0,005
- Pas de réduction du risque de récurrence locale
  - Taux à 3 ans : 8,7 % versus 6,0 %, HR = 1,45 (IC<sub>95</sub> : 0,93-2,26) ; p = 0,09
- Pas d'amélioration de la survie globale
  - Taux à 3 ans : 89,1% versus 88,8 %, HR = 0,92 (IC<sub>95</sub> : 0,67-1,25) ; p = 0,59

# Cancer du rectum

## Étude PRODIGE 23 : radiochimiothérapie préopératoire +/- mFOLFIRINOX néoadjuvant

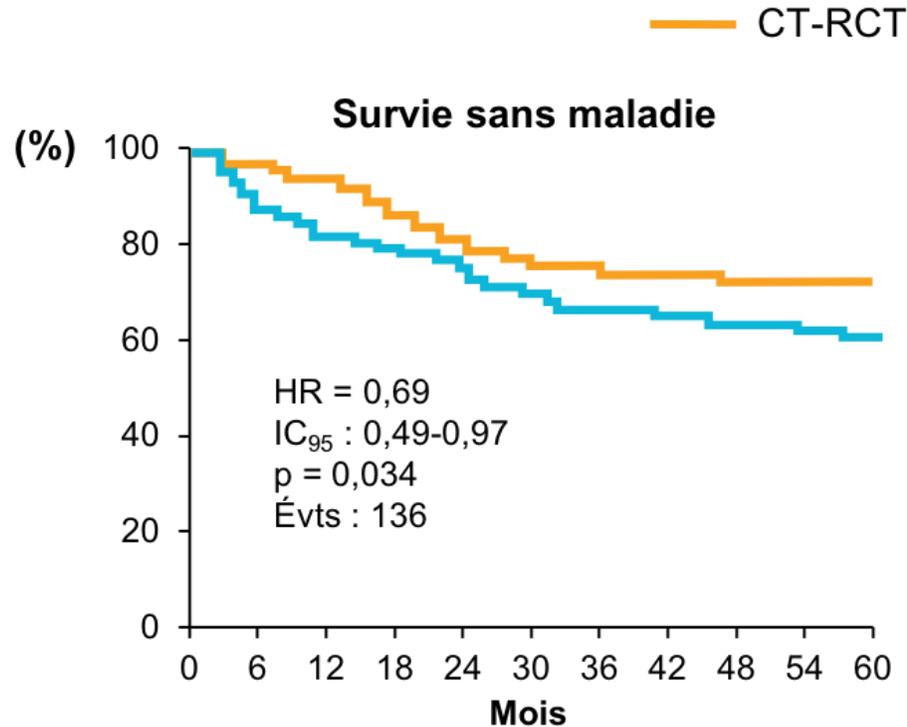
### ▪ Essai français (Unicancer GI) de phase III



- Critère principal : survie sans maladie (SSM)

# Cancer du rectum

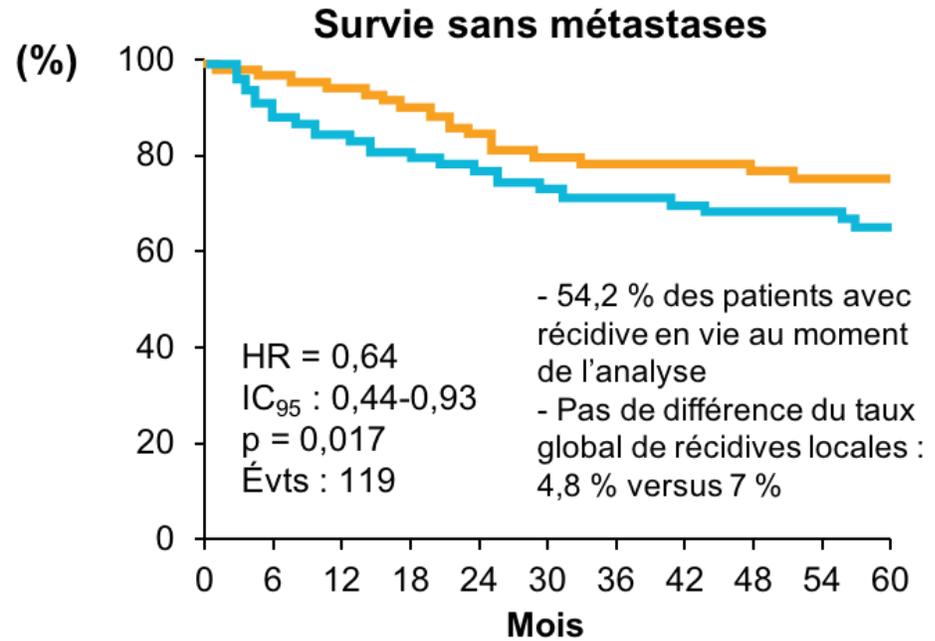
## Étude PRODIGE 23 : radiochimiothérapie préopératoire +/- mFOLFIRINOX néoadjuvant



Patients (n)	
CT-RCT	231 217 210 194 176 150 126 104 80 62 51
RCT	230 201 188 177 167 146 117 91 65 55 40

### SSM à 3 ans

CT-RCT	75,7 % (IC <sub>95</sub> : 69,4-80,8)	HR = 0,69
RCT	68,5 % (IC <sub>95</sub> : 61,9-74,2)	p = 0,034



Patients (n)	
CT-RCT	231 218 212 200 184 156 131 109 86 65 52
RCT	230 202 191 178 170 153 123 96 70 60 43

### Survie sans métastases à 3 ans

CT-RCT	78,8 % (IC <sub>95</sub> : 72,7-83,7)	HR = 0,64
RCT	71,7 % (IC <sub>95</sub> : 65,3-77,2)	p = 0,017

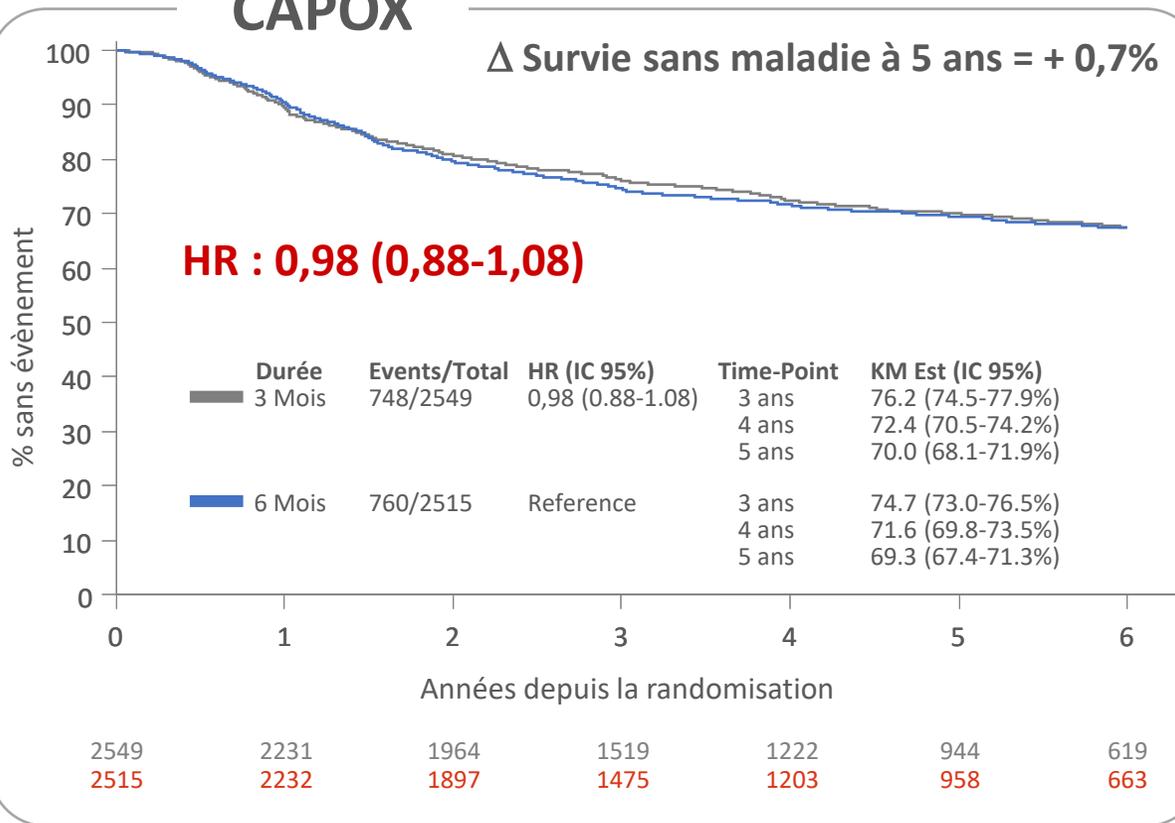
*Cancer du côlon adjuvant*

# Cancer du colon Adjuvant

## Chimiothérapie adjuvante 3 vs 6 mois (IDEA) : résultats définitifs

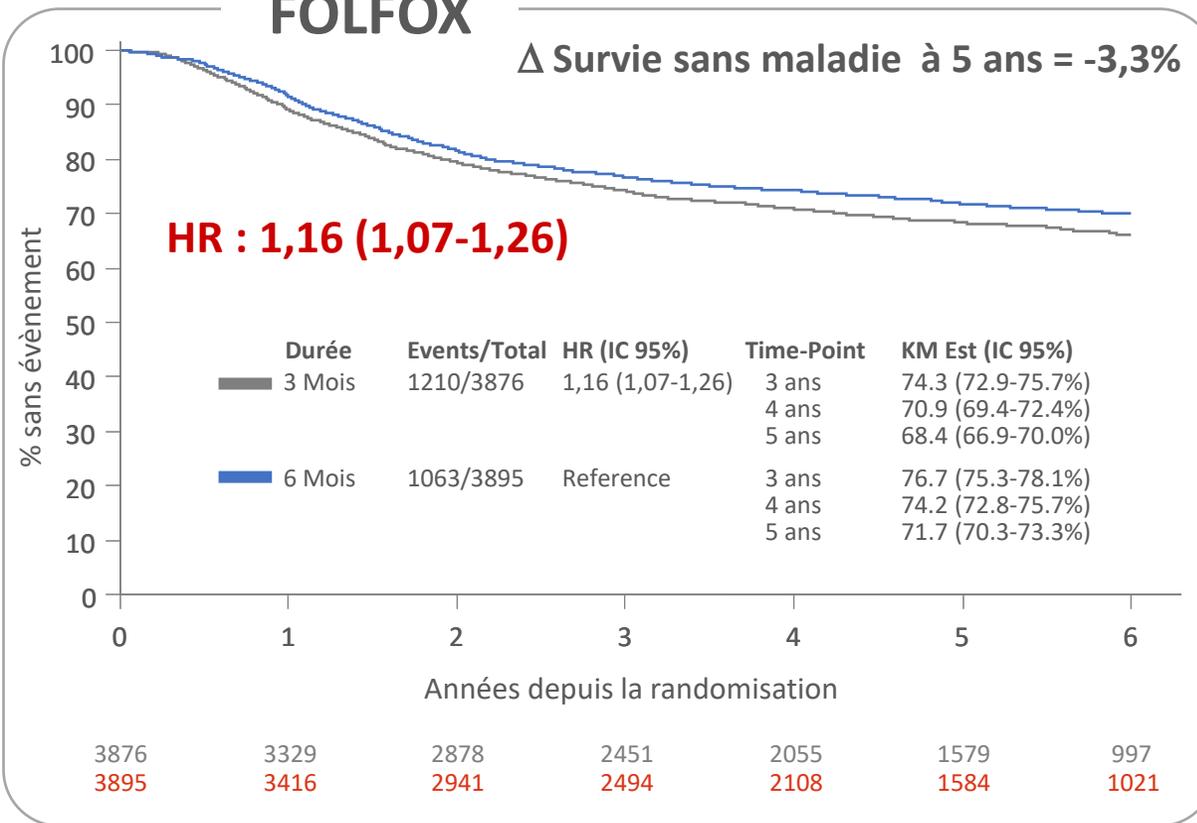
### CAPOX

Δ Survie sans maladie à 5 ans = + 0,7%



### FOLFOX

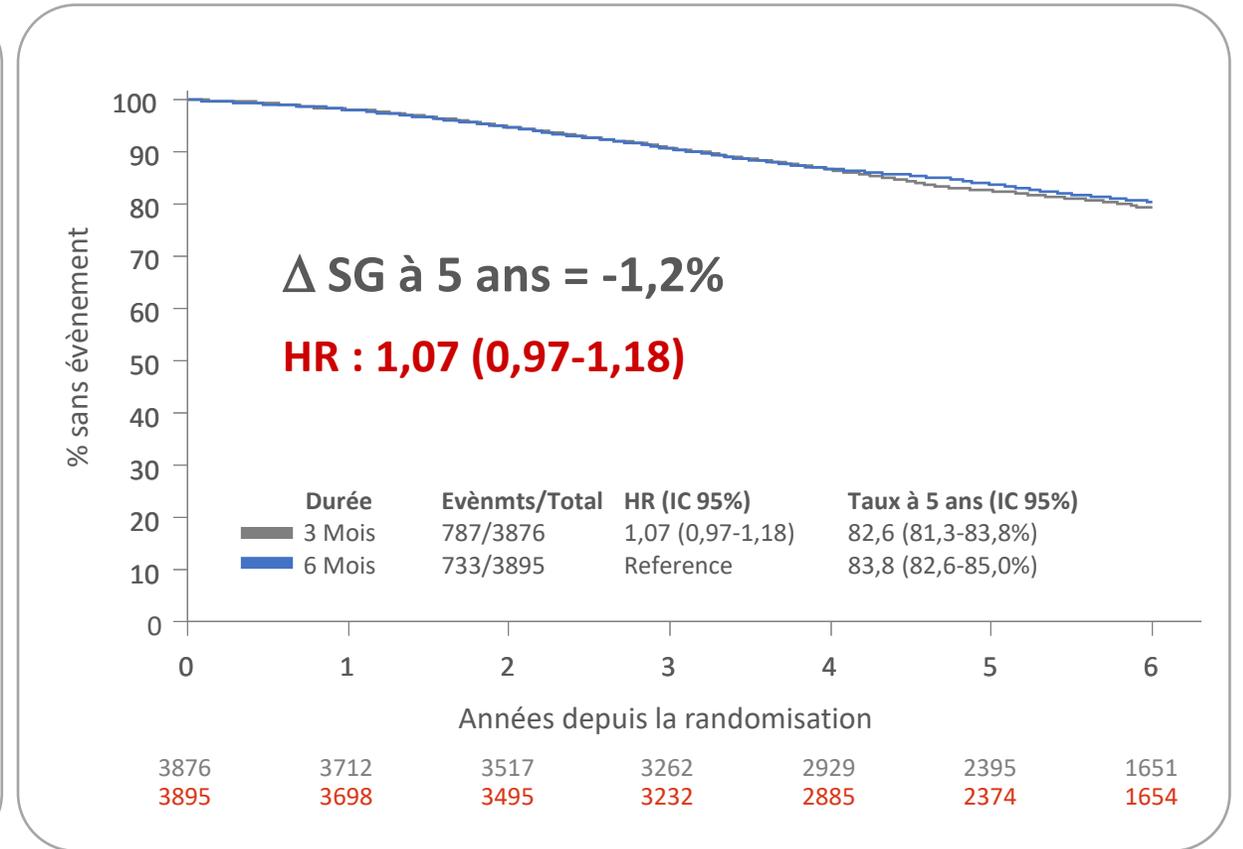
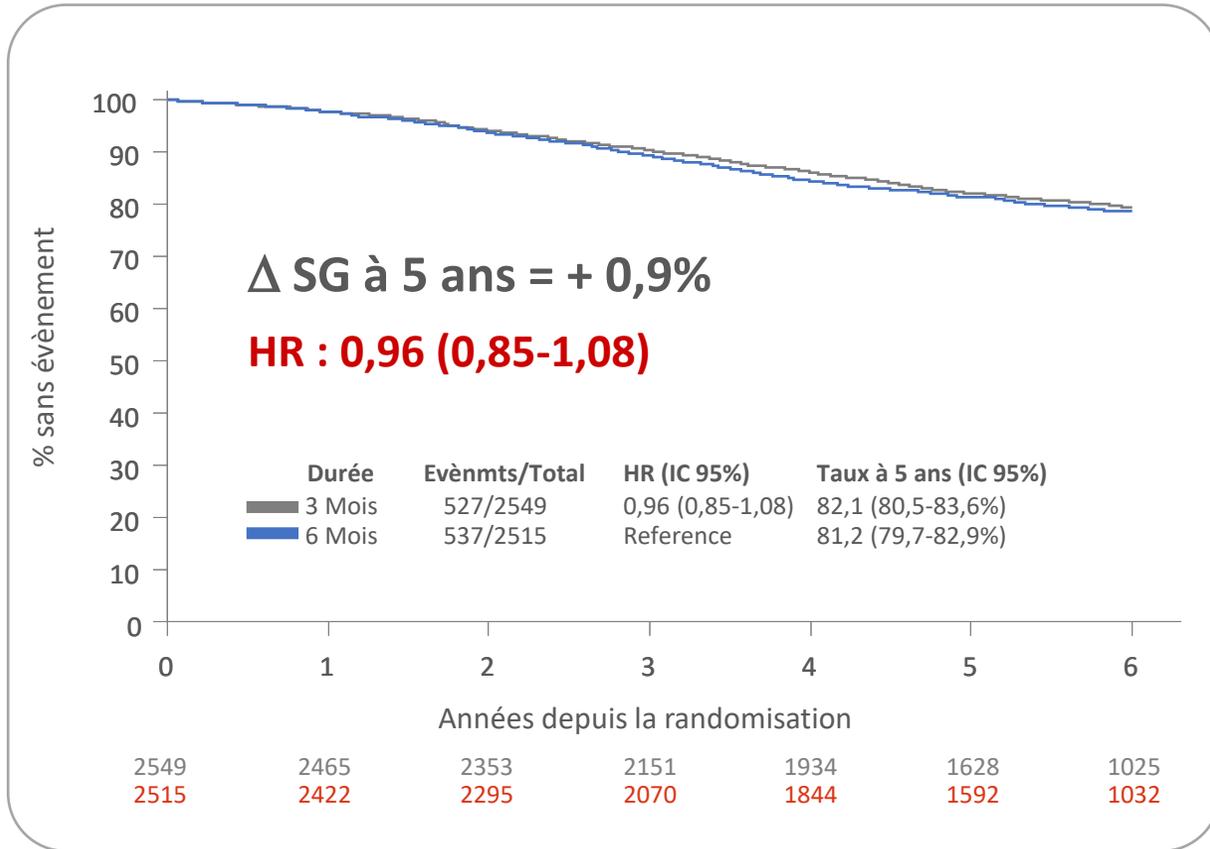
Δ Survie sans maladie à 5 ans = -3,3%



**p du test d'interaction = 0,0113**

# Cancer du colon Adjuvant

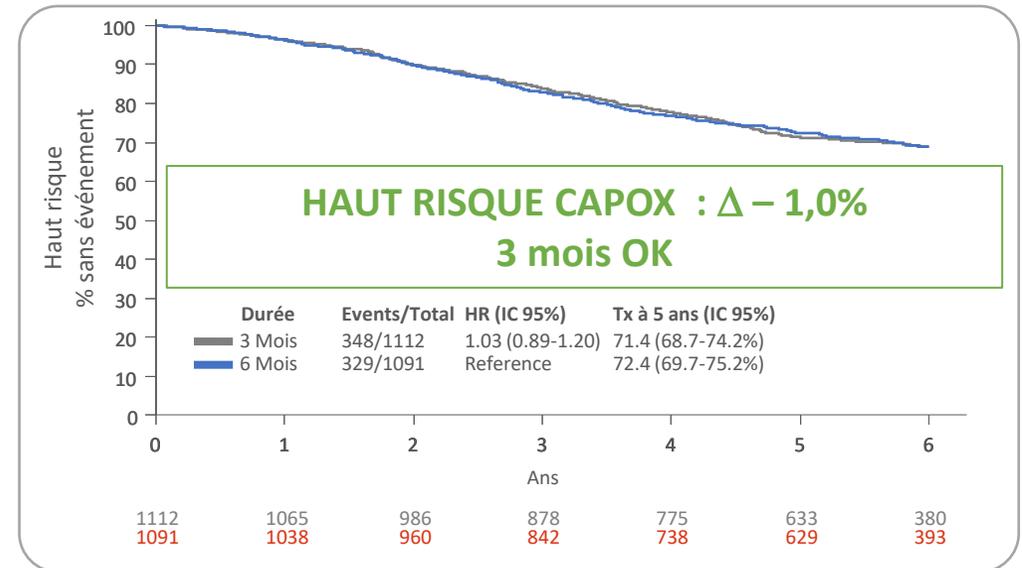
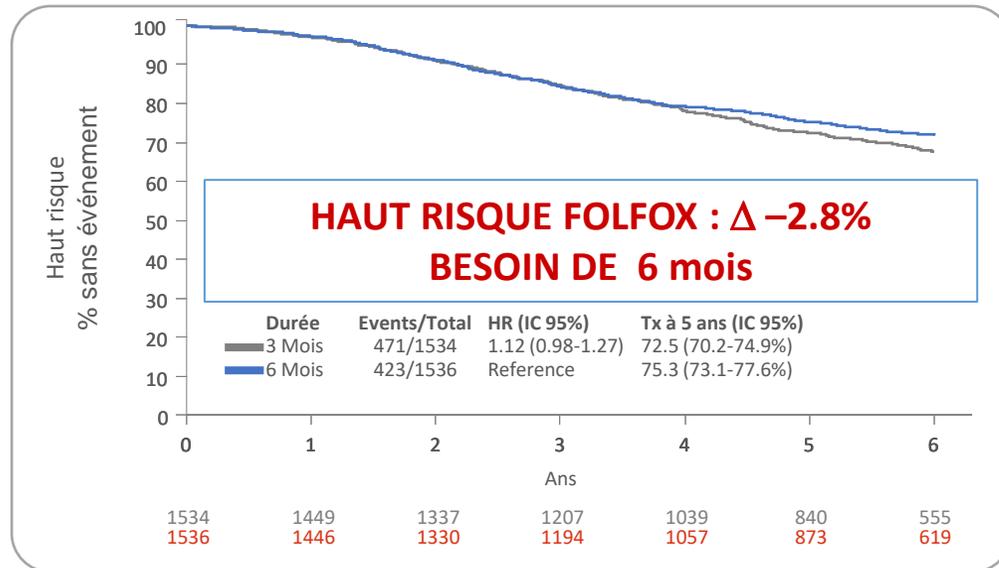
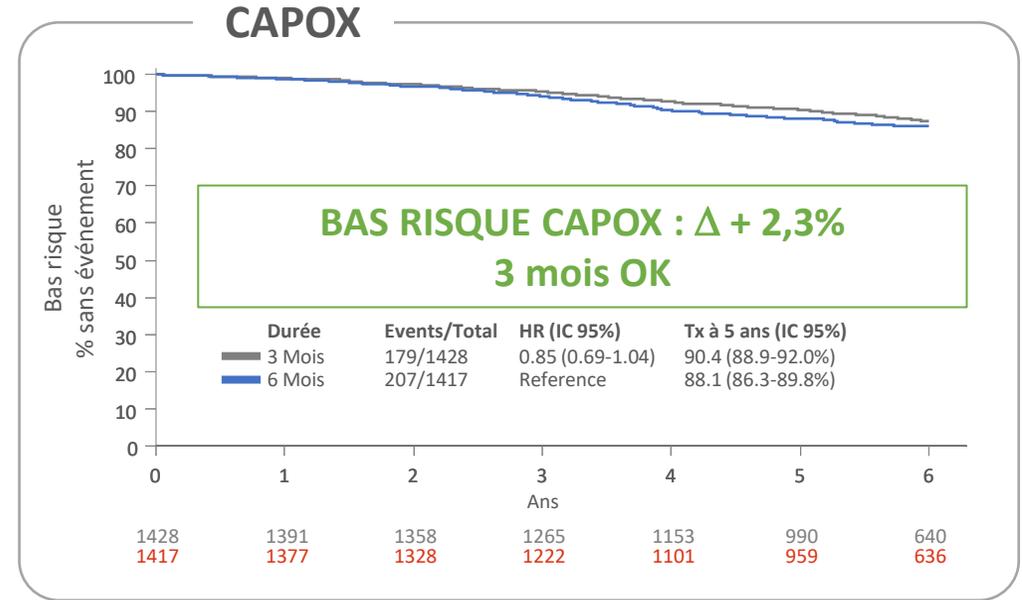
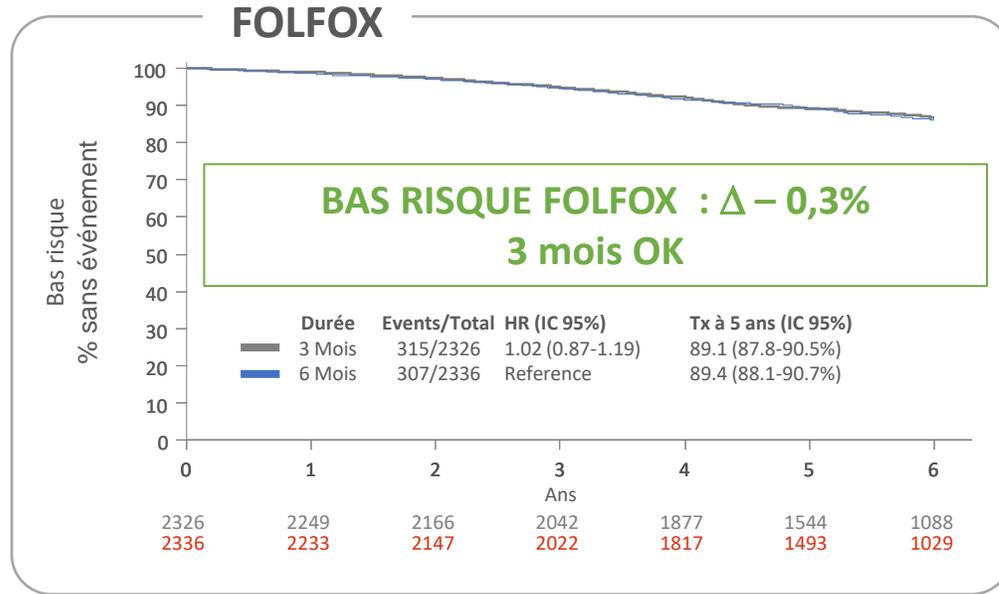
## Chimiothérapie adjuvante 3 vs 6 mois (IDEA) : résultats définitifs



**p du test d'interaction = 0,2009**

# Cancer du colon Adjuvant

## Chimiothérapie adjuvante 3 vs 6 mois (IDEA) : résultats définitifs

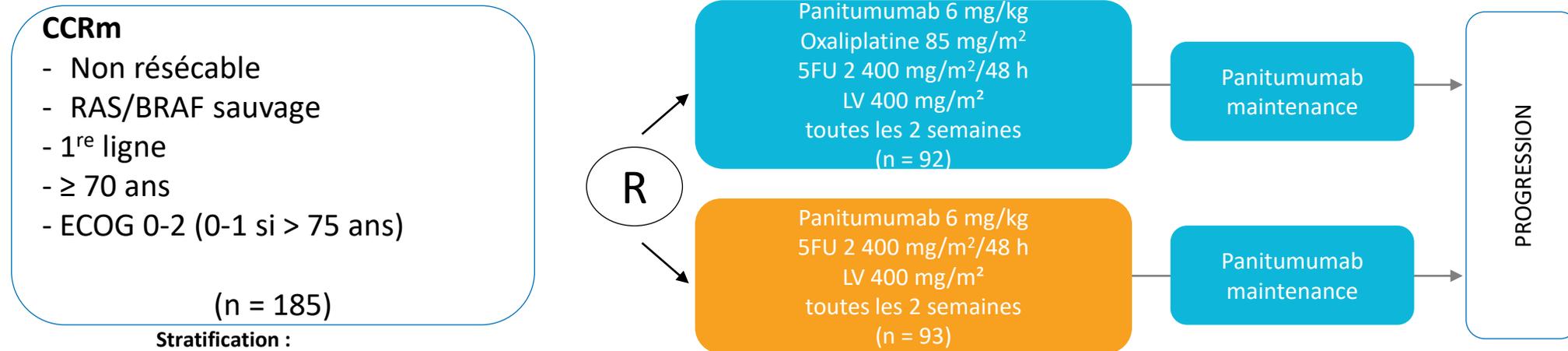


# Cancer colorectal métastatique

*Dr Denis Smith, Centre Magellan CHU Bordeaux*

# Cancer du colon métastatique

- Étude PANDA : panitumumab + FOLFOX ou 5FU en 1<sup>re</sup> ligne du CCR métastatique du sujet âgé
- Étude de phase II randomisée non comparative italienne

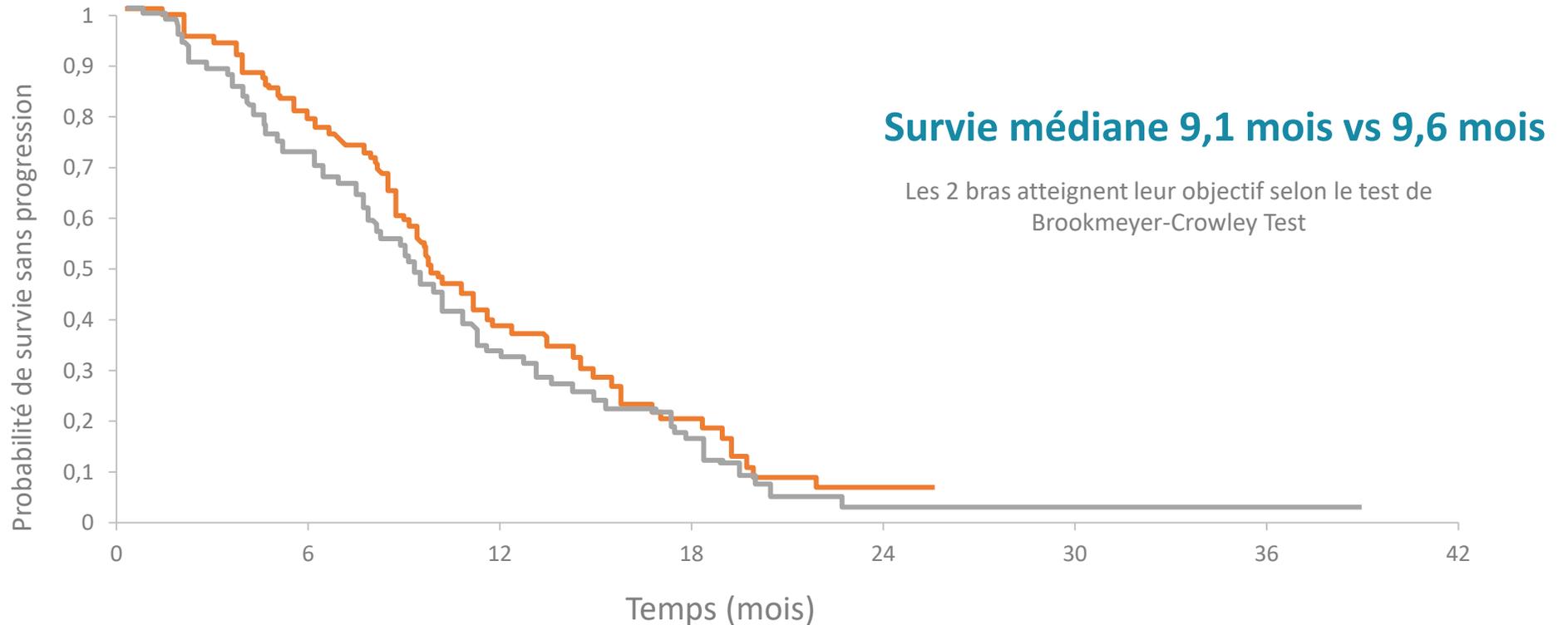


- Évaluation gériatrique par scores G8 et CRASH
- Critères de jugement
  - Principal : SSP
  - Secondaires : taux de RO, SG, tolérance
- Hypothèse statistique : augmenter la SSP médiane de 6 à 9,5 mois

# Cancer du colon métastatique

- Étude PANDA : panitumumab + FOLFOX ou 5FU en 1<sup>re</sup> ligne du CCR métastatique du sujet âgé

Suivi médian : 20,5 mois (Data Cutoff : 04 Février 2020)



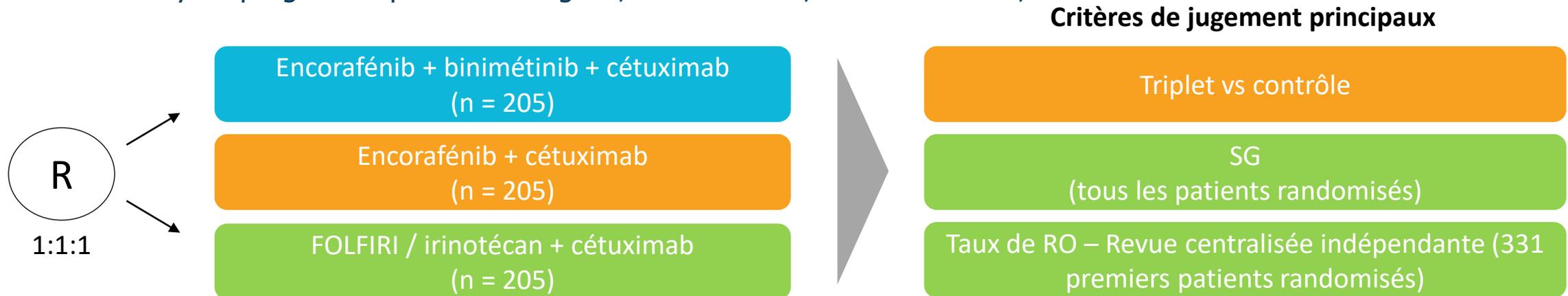
Nombre à risque

LV5FU2+PANI	91	68	29	11	2	0	0	0
FOLFOX+PANI	92	64	25	10	2	1	1	0

# Cancer du colon métastatique

## Étude BEACON CRC : encorafénib + cétuximab ± binimétinib dans le cancer colorectal métastatique muté BRAF V600E

- Résultats actualisés de survie de BEACON, étude de phase III, 3 bras
- Patients ayant progressé après 1 ou 2 lignes, PS ECOG 0-1, naïfs d'anti-RAF, MEK ou EGFR



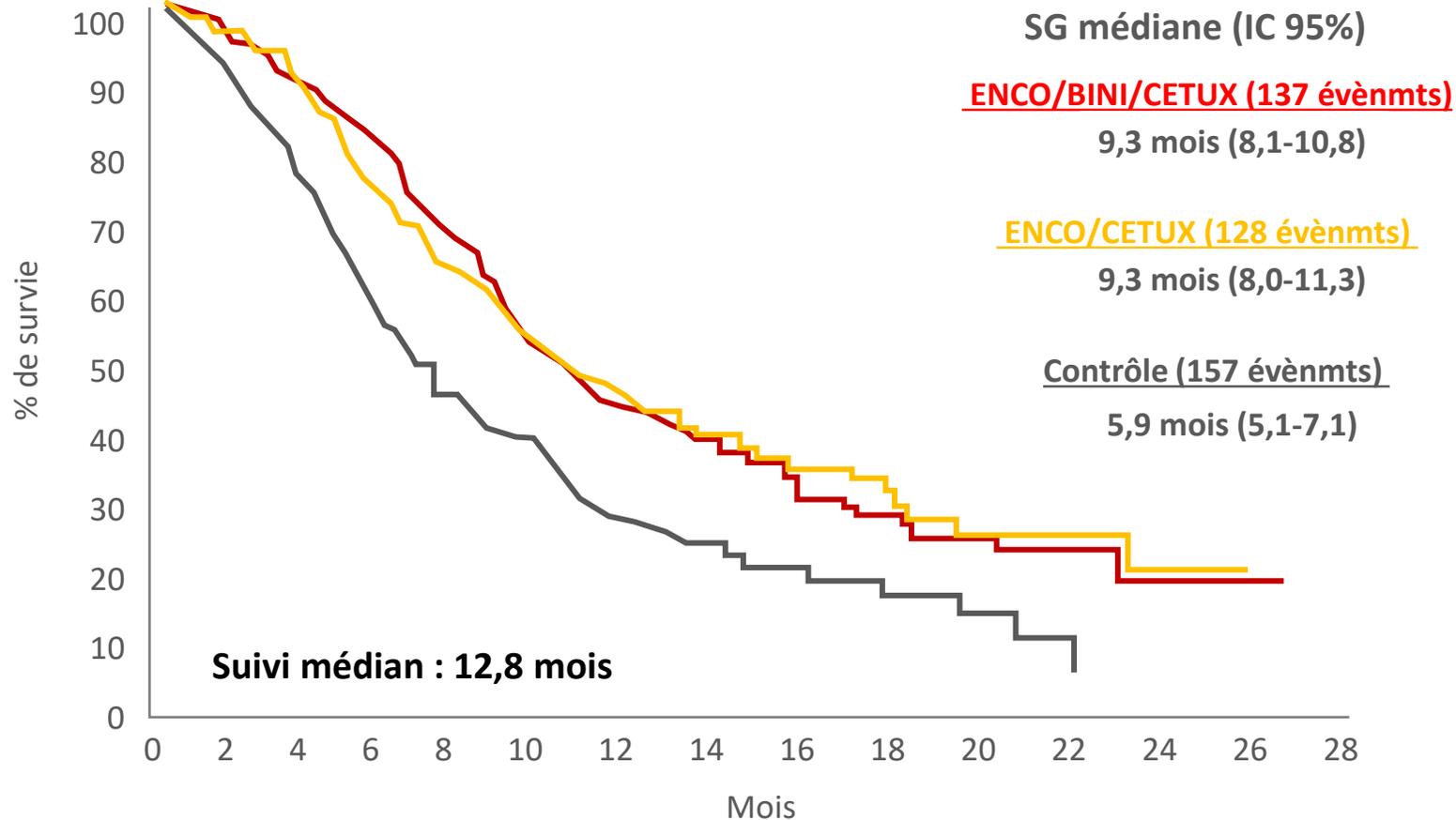
Randomisation stratifiée sur le PS ECOG (0 vs 1), l'administration antérieure d'irinotécan (oui vs non) et la source du cétuximab (USA vs UE)

Critères de jugement secondaires : doublet vs contrôle et triplet vs doublet - SG et taux de RO, SSP, tolérance, qualité de vie

- Rappel analyse principale
  - Allongement SG
    - triplet vs contrôle, 9,0 versus 5,4 mois, HR = 0,52
    - doublet vs contrôle : 8,4 versus 5,4 mois, HR = 0,60
  - Taux RO : 26 %, 20 % et 2 % respectivement
- Analyse post hoc actualisée : 6 mois de suivi additionnel depuis le *cut-off* de l'analyse primaire

# Cancer du colon métastatique

## Étude BEACON CRC : encorafénib + cétuximab ± binimétinib dans le cancer colorectal métastatique muté BRAF V600E

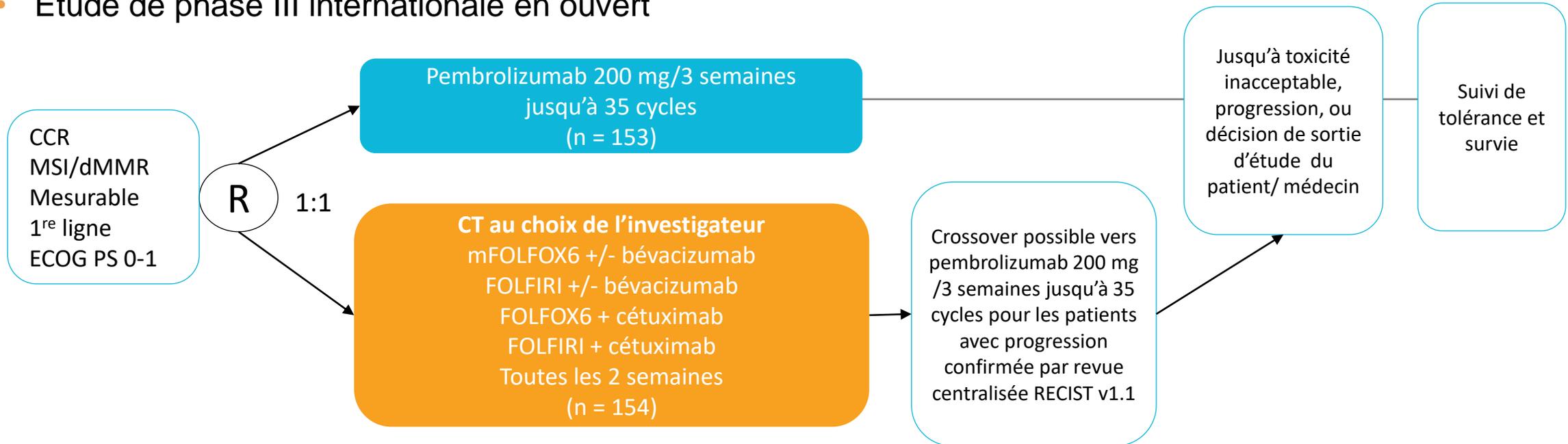


ENCO/BINI/CETUX	224	211	191	157	109	71	56	40	27	15	10	7	4	2	0
ENCO/CETUX	220	206	181	143	105	70	47	33	26	13	7	5	2	0	0
Contrôle	221	183	142	98	65	42	33	18	13	6	4	1	0	0	0

# Cancer du colon métastatique

## ▪ Etude KEYNOTE-177 : pembrolizumab vs chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne du cancer colorectal métastatique MSI/dMMR

- Etude de phase III internationale en ouvert



- Co-critères principaux : SG, SSP (RECIST v1.1 – Comité indépendant en aveugle)
- Critères secondaires : taux de RO, tolérance
- Evaluation toutes les 9 semaines

# Cancer du colon métastatique

- Etude KEYNOTE-177 : pembrolizumab vs chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne du cancer colorectal métastatique MSI/dMMR

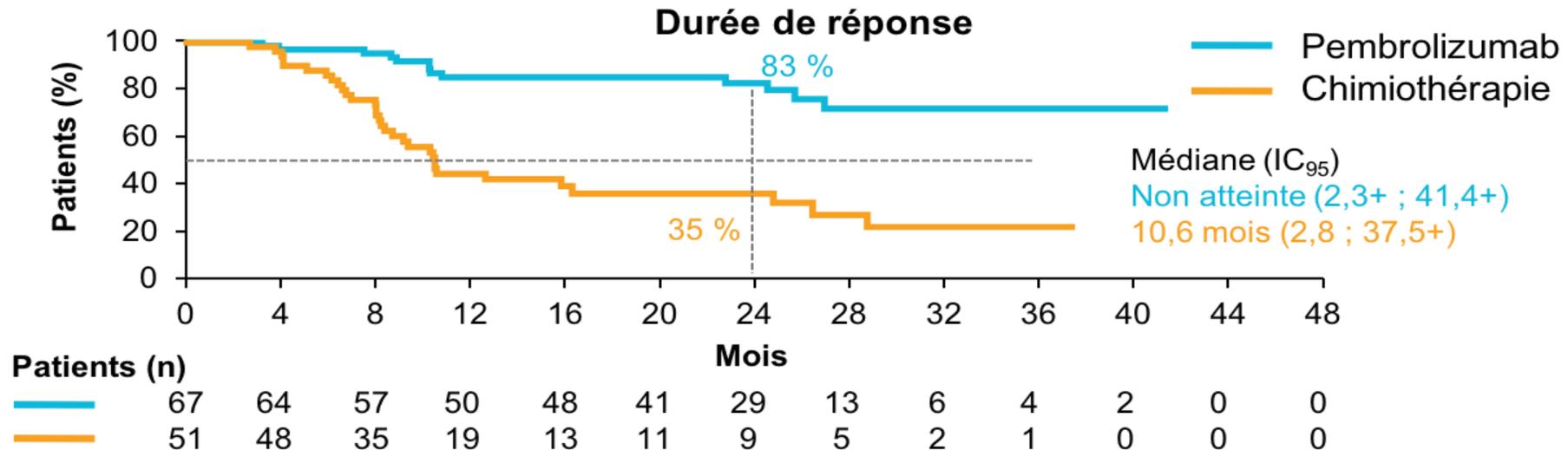
	Pembrolizumab (n = 153)	Chimiothérapie (n = 154)
Age médian, années (extrêmes)	63,0 (24-93)	62,5 (26-90)
Hommes, %	46	53
ECOG PS 0, %	49	55
Métastases hépatiques	46	35
Localisation tumeur primitive		
Droite	67	70
Gauche	30	27
Inconnue	3	3
Traitement préalable		
Adjuvant	22	24
Néoadjuvant (périopératoire)	3	5
Aucun	75	71
Statut mutationnel		
<i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> sauvage	22	23
<i>BRAF</i> V600E muté	22	28
<i>BRAF</i> ou <i>NRAS</i> muté	22	27
Non évaluable	34	25

# Cancer du colon métastatique

- **Etude KEYNOTE-177 : pembrolizumab vs chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne du cancer colorectal métastatique MSI/dMMR**

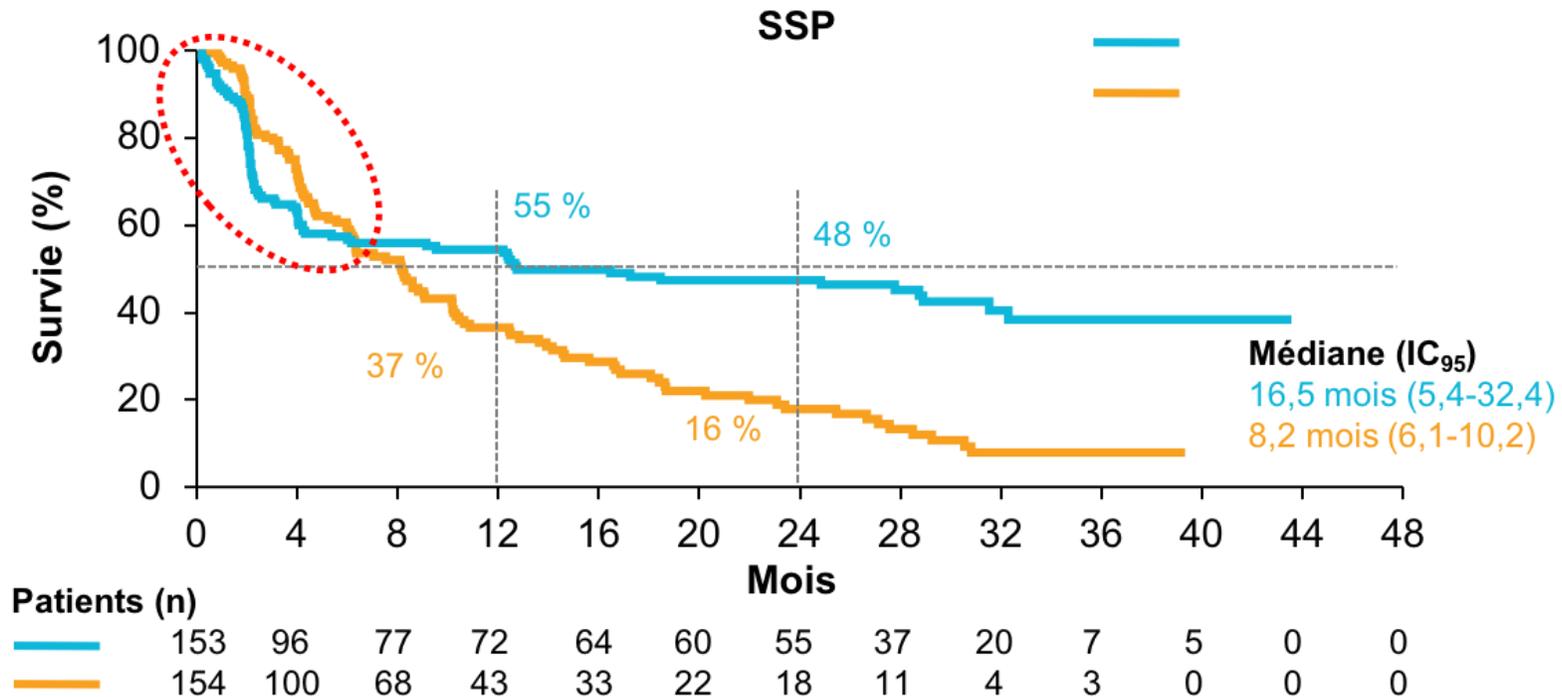
Taux de RO : 43,8 % vs. 33,1 %; contrôle tumoral : 64,7 % vs. 75,3 %

Réponse, %	Pembrolizumab (n = 153)	Chimiothérapie (n = 154)
RC	11,1	3,9
RP	32,7	29,2
MS	20,9	42,2
Progression	29,4	12,3
NE	5,9	12,3
Délai médian de réponse, mois (extrêmes)	2,2 (1,8 - 18,8)	2,1 (1,7 - 24,9)



# Cancer du colon métastatique

- Etude KEYNOTE-177 : pembrolizumab vs chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne du cancer colorectal métastatique MSI/dMMR



- Bénéfice dans tous les sous-groupes sauf RAS mutés (HR = 1,19 ; IC<sub>95</sub> : 0,68-2,07)
- “Progresseurs rapides”
- Données de SG rapportées lors de l’analyse finale (mais 59 % des patients du bras CT ont reçu du pembrolizumab à progression, selon le crossover autorisé ou hors étude)

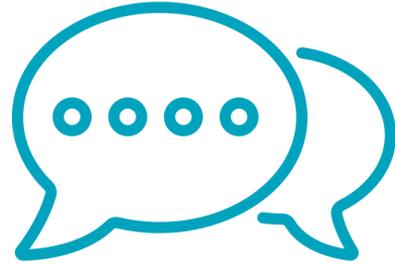
# Cancer du colon métastatique

- Etude KEYNOTE-177 : pembrolizumab vs chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne du cancer colorectal métastatique MSI/dMMR

- Tolérance

EI, %	Pembrolizumab (n = 153)	Chimiothérapie (n = 143)
<b>EI liés au traitement</b>	80	99
<b>Grade ≥ 3</b>	<b>22</b>	<b>66</b>
Décès	0	1
Arrêts de traitement	10	6
<b>EI grade ≥ 3 les plus fréquents</b>		
Diarrhée	2	10
Fatigue	2	9
Nausées	0	2
Diminution appétit	0	2
Stomatite	0	4
Neutropénie	0	15
Neuropathie périphérique	0	2
<b>EI liés à l'immunothérapie</b>	31	13
Grade ≥ 3	9	2

- Bénéfice de SSP, RO durables, tolérance supérieure du pembrolizumab vs CT
- Nouveau standard en 1<sup>ère</sup> ligne du CCRm MSI
- Quid des progresseurs rapides ?



**Des questions ?**

Merci de votre écoute