

Actualités du congrès de l'ESMO (European Society For Medical Oncology) 2019 en oncologie digestive

*ESMO congrès
(European Society For
Medical Oncology)
2019: what is new
in GI Oncology?*

Cindy Neuzillet

Institut Curie, Université Versailles
Saint-Quentin, Département
d'Oncologie Médicale, 35 rue Dailly,
92210 Saint-Cloud



Correspondance : C. Neuzillet
cindy.neuzillet@curie.fr

▼ Résumé

Cet article propose un résumé des présentations marquantes en oncologie digestive du congrès de l'ESMO (European Society For Medical Oncology) qui s'est déroulé à Barcelone fin septembre 2019. Parmi elles, une analyse ancillaire de l'étude de phase III IDEA France a confirmé que l'ADN tumoral circulant est un facteur pronostique majeur dans les cancers coliques opérés. Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique avec mutation de *BRAF* V600E, l'étude de phase III BEACON a démontré la supériorité du triplet d'inhibition encorafénib (anti-RAF)/binimétinib (anti-MEK)/cétuximab (anti-EGFR) par rapport à la chimiothérapie par FOLFIRI et kétuximab, faisant de ce triplet un nouveau standard en deuxième ligne. Dans les cancers digestifs non colorectaux, l'immunothérapie par nivolumab (anti-PD1) a fait la preuve de son efficacité vs. une chimiothérapie de deuxième ligne dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage avancés dans l'étude de phase III ATTRACTION-03. L'étude ClarIDHy a montré que l'ivosidénib, inhibiteur de la forme mutée d'*IDH1*, améliore la survie sans progression par rapport au placebo en phase III chez les patients atteints de cholangiocarcinome avec mutation d'*IDH1*. Le riprétinib est le nouveau traitement de référence en quatrième ligne des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées sur la base des résultats de l'étude de phase III INVICTUS qui a montré sa supériorité par rapport au placebo.

• **Mots clés** : cancer colorectal, cancer oesogastrique, cancer du pancréas, cancer des voies biliaires, carcinome hépatocellulaire

▼ Abstract

This article presents a summary of the key presentations in digestive oncology of the European Society For Medical Oncology (ESMO) conference held in Barcelona at the end of September 2019. Among them, an ancillary analysis of the IDEA France Phase III study confirmed that circulating tumor DNA is a major prognostic factor in localized colon cancers. In patients with metastatic colorectal cancer with BRAF V600E mutation, the BEACON phase III study demonstrated the superiority of the inhibition triplet encorafenib (anti-RAF)/binimetinib (anti-MEK)/cetuximab (anti-EGFR) compared to chemotherapy with FOLFIRI and cetuximab, making this triplet a new standard in the second line setting. In non-colorectal gastrointestinal cancers, nivolumab (anti-PD1) immunotherapy has been shown to be effective vs. second-line chemotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus in the ATTRACTION-03 Phase III study. The ClarIDHy Phase III study has shown that ivosidenib, an inhibitor of the mutated form of IDH1, improves progression-free survival over placebo in patients with cholangiocarcinoma with IDH1 mutation. Ripretinib is

Pour citer cet article : Neuzillet C. Actualités du congrès de l'ESMO (European Society For Medical Oncology) 2019 en oncologie digestive. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 14-24. doi : 10.1684/hpg.2019.1890

the new fourth-line reference treatment for advanced gastrointestinal stromal tumors based on the results of the INVICTUS Phase III study, which showed superiority over placebo.

• **Key words:** colorectal cancer, oesogastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract carcinoma, hepatocellular carcinoma

Abréviations

ADNtc	ADN tumoral circulant
AFP	alpha fœtoprotéine
AP	adénocarcinome du pancréas
CCA	cholangiocarcinome
CCR	cancer colorectal
CCRM	cancer colorectal métastatique
CHC	carcinome hépatocellulaire
gem-nabP	gemcitabine plus nab-paclitaxel
GIST	tumeur stromale gastrointestinale
HR	Hazard Ratio
IC95 %	intervalle de confiance à 95 %
IDH1	isocitrate déshydrogénase-1
ITT	intention de traiter
MSI	tumeur avec instabilité des microsatellites
MSS	tumeur sans instabilité des microsatellites
OR	Odds Ratio
PS	Performance Status
SG	survie globale
SSP	survie sans progression
SSM	survie sans maladie
TNE	tumeur neuroendocrine

Cancer colorectal localisé

L'ADN tumoral circulant sur le devant de la scène !

De précédents travaux avaient soulevé l'intérêt de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pour la détection de la maladie résiduelle microscopique et la prédiction du risque de récurrence chez les patients opérés d'un cancer colorectal (CCR) [1, 2]. L'amélioration de la stratification pronostique des patients atteints de CCR localisé, afin de sélectionner au mieux ceux chez lesquels administrer une chimiothérapie adjuvante et d'en optimiser la durée, est un enjeu pour la pratique clinique car on estime que 20 % des patients opérés d'un CCR de stade II-III sont sous-traités et 50 % sont sur-traités.

J. Taieb *et al.* ont présenté les résultats de l'analyse de l'ADNtc dans l'étude IDEA France [3]. On rappelle que cette étude de phase III internationale comparait trois mois vs. six mois de chimiothérapie adjuvante par FOLFOX ou XELOX chez les patients opérés d'un CCR de stade III, et de stade II à haut risque dans certains pays (dont la France ne faisait pas partie) [4]. Dans l'étude française, 2 010 patients avec CCR de stade III ont été inclus dans la

population en intention de traiter (ITT) modifiée. Parmi eux, 805 patients étaient évaluable pour l'ADNtc. En utilisant une méthode de détection de l'ADNtc basée sur la méthylation, 109 patients (13,5 %) étaient positifs en post-opératoire. L'ADNtc était plus souvent détecté en cas de tumeurs perforées ($p = 0,0476$) et peu différenciées ($p = 0,0224$). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le stade T-N, la perforation et le bras de traitement, la survie sans maladie (SSM) à deux ans était significativement réduite chez les patients avec ADNtc détectable (64,1 % vs. 82,4 %, Hazard Ratio [HR] = 1,85, $p < 0,001$) (figure 1). Les analyses en fonction du sous-groupe de risque histologique montraient que la présence d'ADNtc était un facteur de mauvais pronostic chez les patients à bas risque (pT1-3/N1) et à haut risque (pT4 et/ou N2). Ces données suggèrent que le schéma trois mois pourrait être réservé aux stades III à bas risque sans ADNtc et que la durée de six mois devrait être recommandée pour tous les autres patients (haut risque histologique et/ou ADNtc détectable). Au total, ces résultats représentent la première validation prospective à partir de données issues d'un essai de phase III de la valeur pronostique indépendante de la détection d'ADNtc. Ce travail présente néanmoins certaines limites (puissance limitée, analyse *post-hoc*, CAPOX peu représenté car concernant seulement 10 % des patients dans IDEA France) et ces résultats devront être confirmés par les études en cours (ex. : essais CIRCULATE, PEGASUS).

Dans cette même thématique, N. Tarazona *et al.* ont présenté les résultats d'une cohorte prospective monocentrique de suivi longitudinal de l'ADNtc, basé sur la recherche d'un panel de mutations sur 29 gènes en *digital droplet* PCR chez 150 patients opérés d'un CCR localisé [5]. Les résultats confirmaient que la présence d'ADNtc est un facteur pronostique majeur (HR = 6,98 ; $p = 0,0001$ en post-opératoire et HR = 8,03 ; $p = 0,0006$ avec le suivi longitudinal). Le suivi longitudinal augmentait la sensibilité de détection par rapport au prélèvement post-opératoire isolé (34,0 % de patients ADNtc-positifs vs. 20,3 %) ainsi que la valeur prédictive positive (récurrence observée chez 87 % des patients ADNtc-positifs vs. 57 %). L'ADNtc était détectable en médiane plus de dix mois avant le diagnostic radiologique de la récurrence métastatique.

Résultats complémentaires de l'étude FOxTROT

Des résultats complémentaires de l'étude FOxTROT, déjà rapportée à l'ASCO 2019 [6], ont été présentés par D. Morton *et al.* [7]. On rappelle que cette étude internationale de phase II-III évaluait chez 1 052 patients

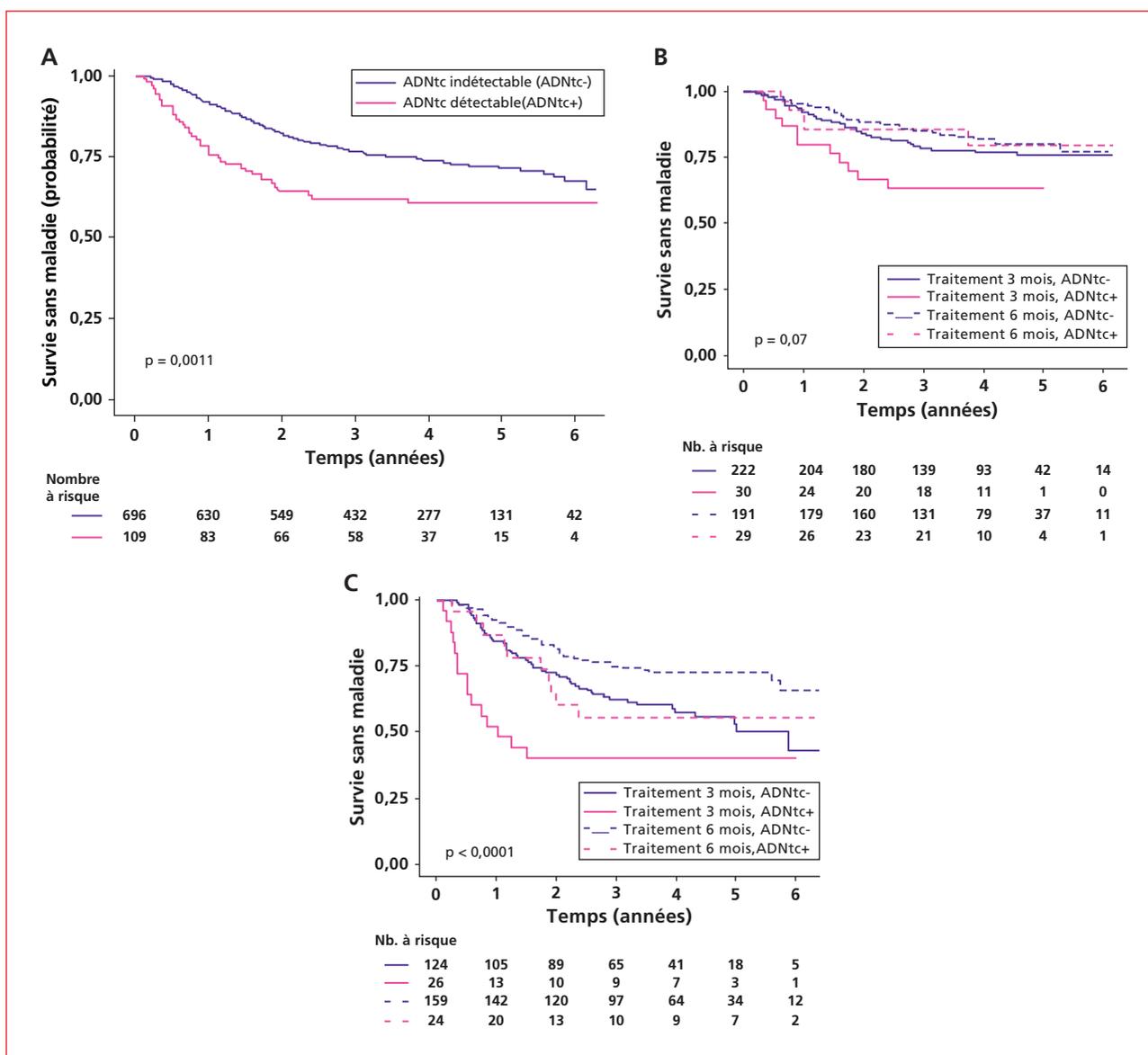


Figure 1 • Courbes de survie sans récurrence selon la présence ou non d'ADN tumoral circulant détectable dans l'étude IDEA-France : (A) population globale, (B) bas risque histologique, (C) haut risque histologique.

ayant un CCR opérable cT3 ou T4, N0-2, M0 à l'imagerie scannographique, une chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFOX pour trois cycles avant la chirurgie puis chimiothérapie adjuvante pour 9 cycles vs. la stratégie classique de chirurgie suivie de 12 cycles de FOLFOX (randomisation 2:1). Une sous-étude randomisée (1:1) pour les patients RAS non-mutés (n = 279) évaluait l'ajout du panitumumab (anti-EGFR) à la chimiothérapie néo-adjuvante. L'étude globale était négative pour son objectif principal (taux de récurrence à deux ans : 13,6 % vs. 17,2 %, HR = 0,75, p = 0,08), néanmoins elle avait montré que la chimiothérapie pré-opératoire induisait une réponse tumorale histologique (*downstaging*) en termes de stade T (pT1-2 : 16 % vs. 6 %, p = 0,0001), N (pN0 : 60 % vs. 48 %, p = 0,0001), R (R1/R2 : 5 % vs. 10 %, p = 0,001), de

réponse pathologique complète (4 % vs. 0 %, p = 0,0001) et de score de régression histologique (TRG 0 = aucune réponse : 33,9 % vs. 78,8 %, p = 0,0001), sans augmentation du taux de complications post-opératoires. Un risque de sur-traitement en raison des difficultés d'évaluation du stade T et N sur le scanner pré-opératoire avait été soulevé (48 % de pN0/stade II dans le bras contrôle), et la qualité de la chirurgie avait été questionnée (10 % de résection R1/R2 dans le bras contrôle). Les analyses complémentaires de sous-groupes présentées à l'ESMO 2019 montraient qu'il n'y avait pas de bénéfice à l'ajout du panitumumab à la chimiothérapie par FOLFOX chez les patients RAS non-mutés (p = 0,4) et que les tumeurs avec instabilité des microsatellites (MSI) répondaient moins bien à la chimiothérapie (TRG 0 : 73,6 % vs. 26,6 %).

Au total, l'essai FOxTROT est le deuxième essai de chimiothérapie péri-opératoire dans le CCR localisé négatif après l'étude PRODIGE 22-ECKINOXE, mais il montre que la chimiothérapie péri-opératoire permet un *downstaging* tumoral sans augmentation du taux de complications post-opératoires. Sur la base de ces résultats, la chimiothérapie péri-opératoire peut être discutée au cas par cas chez certains patients sélectionnés ayant une tumeur localement évoluée MSS.

Cancer colorectal métastatique

Étude BEACON : combinaison gagnante dans les cancers colorectaux BRAF mutés

L'essai BEACON est une étude phase III dont les résultats ont déjà été présentés à l'ESMO GI 2019 [8]. On rappelle que les CCR avec mutation de *BRAF* V600E sont associés à un mauvais pronostic et que l'inhibition isolée de BRAF est inefficace dans ces tumeurs en raison de l'activation de boucles de rétrocontrôle impliquant les voies de l'EGFR et Wnt. L'étude BEACON a montré la supériorité d'une inhibition combinée de BRAF (encorafénib) et EGFR (cétuximab) ± MEK (binimétinib) sur la chimiothérapie par FOLFIRI plus cétuximab en deuxième ligne ou plus chez 665 patients ayant un CCR métastatique (CCRm) avec

mutation *BRAF* V600E [9]. Les patients étaient randomisés (1:1:1) entre les trois bras : triplet (encorafénib/cétuximab/binimétinib, n = 224), doublet (encorafénib/cétuximab, n = 220) ou contrôle (FOLFIRI plus cétuximab, n = 221). L'objectif principal (survie globale [SG] et taux de réponse avec le triplet vs. contrôle) a été atteint avec une SG médiane de 9,0 mois vs. 5,4 mois (HR = 0,52, p < 0,001) et un taux de réponse de 26 % vs. 2 % (p < 0,0001) (figure 2). Les résultats complémentaires présentés à l'ESMO concernaient la comparaison doublet vs. triplet, qui n'était théoriquement pas prévue dans le plan statistique initial. Avec un suivi médian de 7,8 mois, la SG n'était pas significativement différente en ITT entre doublet et triplet mais une tendance en faveur du triplet apparaissait dans la population mature pour l'analyse de survie (9,5 vs. 8,3 mois, HR = 0,74, intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] = 0,53-1,04). Le taux de réponse avec le doublet était de 20 % (p < 0,0001 vs. contrôle). Le profil de tolérance était contrasté avec 58 % de toxicités de grade 3-4 avec le triplet et 50 % avec le doublet (vs. 61 % avec le contrôle), davantage de diarrhées (tous grades : 62 % vs. 33 % avec le doublet, et grade 3-4 : 10 % vs. 2 %), dermatites acnéiformes (49 % vs. 29 % et 2 % vs. < 1 %), nausées (45 % vs. 34 % et 4 % vs. < 1 %), vomissements (38 % vs. 21 % et 4 % vs. 1 %), anémies (36 % vs. 16 % et 17 % vs. 5 %) et xéroses cutanées (21 %

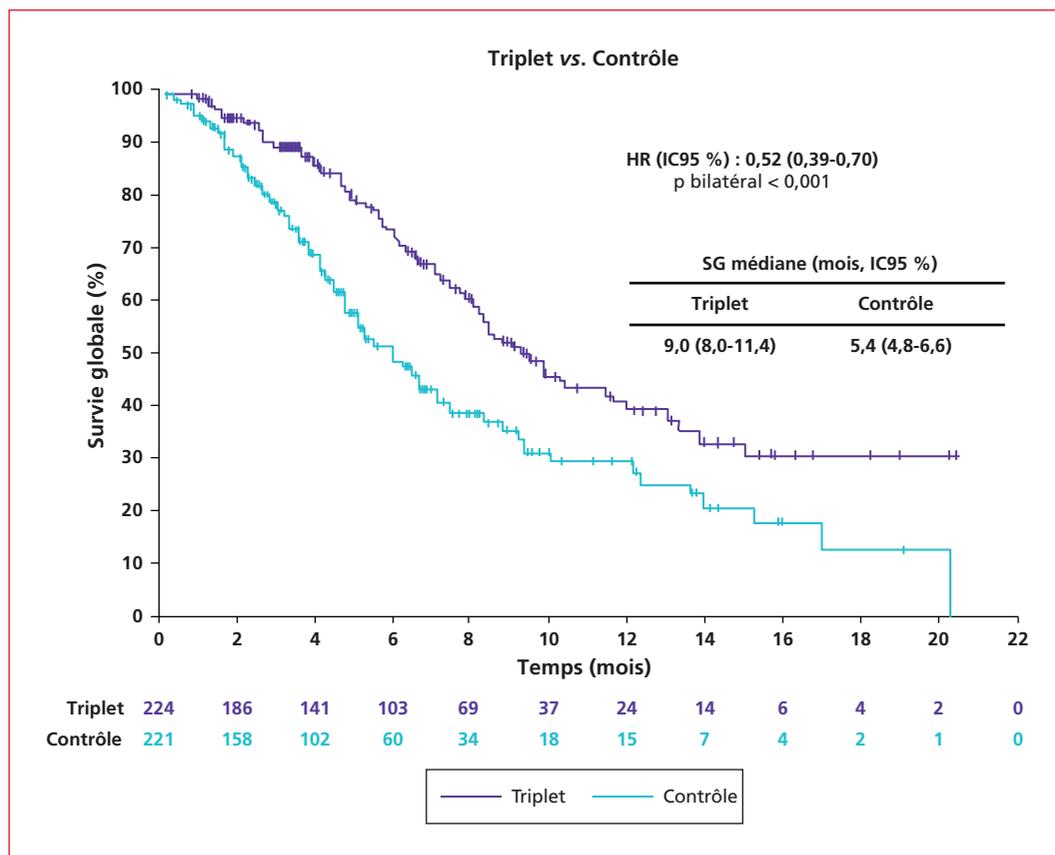


Figure 2 • Courbes de survie globale de l'étude BEACON.

vs. 11 % et 1 % vs. 0 %) avec le triplet, mais moins de naevi (tous grades : 0 % vs. 14 % avec le doublet) et de papillomes cutanés (0 % vs. 5 %), de douleurs musculaires (8 % vs. 13 %), articulaires (10 % vs. 19 %), musculo-squelettiques (3 % vs. 12 %) et de céphalées (7 % vs. 19 %) qu'avec le doublet. Le temps à détérioration de la qualité de vie (EORTC QLQ-C30 et FACT-C) était plus prolongé avec le doublet ou le triplet vs. contrôle.

Au total, le triplet encorafénib, binimétinib et cétuximab et le doublet encorafénib et cétuximab augmentent la SG et le taux de réponse par rapport au bras de référence par chimiothérapie et cétuximab. Les profils de toxicités du doublet et du triplet permettent le maintien d'une forte dose/intensité sans impact négatif sur la qualité de vie. Le triplet devient un standard de traitement de deuxième ligne dans le CCRm *BRAF* muté. L'étude de phase II ANCHOR-CRC (NCT03693170) en cours évalue le triplet en première ligne chez les patients atteints de CCRm avec mutation *BRAF* V600E.

Essai IMPALA : échec de l'immunomodulation en maintenance

L'immunothérapie (principalement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires) dans le CCRm n'a à ce jour montré un bénéfice que dans le sous-groupe des patients avec tumeur MSI (< 5 % des patients métastatiques) [10]. Le léfitolimod est un agoniste du *Toll-like receptor 9* (TLR-9), ciblant les cellules dendritiques pour activer la réponse innée et la réponse adaptative. Il avait montré des signes d'activité sur la survie sans progression (SSP) dans une étude de phase II randomisée de petit effectif (n = 59) en maintenance de première ligne [11]. L'étude IMPALA présentée par D. Cunningham *et al.* était une étude de phase III internationale évaluant une maintenance par léfitolimod vs. traitement au choix de l'investigateur avec ou sans désescalade chez 549 patients atteints de CCRm en réponse après au moins 12 semaines de chimiothérapie de première ligne [12]. L'étude était négative pour son objectif principal (HR pour la SG : 1,12 ; p = 0,28). On notait une tendance en faveur de la désescalade par rapport à la poursuite du traitement sans désescalade (HR : 0,69 ; 0,47-1,03) ou à la pause complète sur la SG (HR : 0,82 ; 0,57-1,18). Malgré la négativité de cette étude, le profil de tolérance favorable du léfitolimod et l'observation d'une activation immunitaire périphérique chez les patients traités avec cette molécule pourraient permettre de poursuivre son évaluation en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie ou d'immunothérapie.

Intérêt du bévacicumab en cas d'atteinte métastatique hépatique exclusive non résecable RAS muté

Cette étude chinoise monocentrique a inclus 241 patients avec CCRm *KRAS* ou *NRAS* muté avec métastases

hépatiques exclusives non résecables, qui ont été randomisés entre une chimiothérapie de première ligne par FOLFOX6 modifié seule ou associée au bévacicumab [13]. L'objectif principal était le taux de résecabilité hépatique secondaire. Le taux de réponse était supérieur dans le bras avec bévacicumab (54,5 % vs. 36,7 %, p < 0,01) et le taux de résection secondaire était nettement augmenté (22,3 % vs. 5,8 %, p < 0,001). La SSP (HR : 0,49, p < 0,01) et la SG (HR : 0,71, p = 0,03) étaient aussi significativement améliorées. Le bénéfice de survie était plus marqué chez les patients opérés et avec une localisation du primitif à gauche. Au total, chez les patients atteints de CCRm *RAS* muté avec métastases hépatiques exclusives synchrones non résecables, l'ajout du bévacicumab à la chimiothérapie par FOLFOX augmente le taux de résecabilité par rapport au FOLFOX seul. Ce résultat avait déjà été rapporté dans d'autres études mais jamais démontré comme critère de jugement principal ni dans une population spécifique de patients avec maladie métastatique limitée au foie. Néanmoins, depuis l'étude TRIBE-2 dont les résultats actualisés ont été présentés à l'ASCO 2019 [14], la trichimiothérapie par FOLFIRINOX plus bévacicumab reste un standard dans le CCRm non résecable *RAS* muté chez les patients en bon état général.

Résultats contrastés des anti-HER2

Le récepteur HER2 est surexprimé chez 2 % de l'ensemble des CCRm (6 % chez les *RAS* non-mutés), et l'amplification du gène *HER2* a été décrite comme un mécanisme de résistance aux anti-EGFR. L'étude de phase IIa HERACLES avait montré l'intérêt de l'association trastuzumab plus pertuzumab chez les patients ayant un CCRm pré-traité avec amplification de *HER2* [15]. Deux études ont été présentées à l'ESMO 2019 dans cette population. L'étude MONTAINEER était une phase II monobras évaluant le tucatinib (ONT-380), inhibiteur de tyrosine kinase anti-HER2, en combinaison avec le trastuzumab chez 26 patients avec CCRm *RAS* non-muté et *HER2* amplifié [16]. Le taux de réponse (objectif principal) avec cette bithérapie était encourageant, atteignant 52 % ; la SSP médiane était de 8,1 mois et la SG médiane de 18,7 mois. En revanche, l'étude HERACLES-B, phase II monobras évaluant l'association T-DM1 plus pertuzumab chez 30 patients, avec un taux de réponse observé de 10 %, n'a pas atteint l'objectif principal qu'elle s'était fixée (> 30 %), malgré un taux de contrôle tumoral de 80 % [17].

Cancer œsogastrique

Essai KEYNOTE-062 : résultats dans la sous-population avec tumeur MSI

En première ligne métastatique, les résultats de l'essai KEYNOTE-062, déjà communiqués au congrès de l'ASCO par J. Tabernero *et al.* [18], ont été présentés de nouveau par K. Shitara *et al.* [19]. Cet essai international à trois bras

ayant inclus 763 patients comparait l'association pembrolizumab plus chimiothérapie à base de 5-FU-cisplatine (P + C) à la chimiothérapie seule (C), d'une part, et au pembrolizumab (P) en monothérapie, d'autre part. Il n'a pas été observé de bénéfice significatif en termes de SG, de SSP et de taux de réponse objective de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie, que ce soit chez les patients avec score CPS (expression de PD-L1 dans le stroma et les cellules tumorales) ≥ 1 (population cible de l'étude) ou CPS ≥ 10 . En revanche, le pembrolizumab s'est montré non inférieur à la chimiothérapie en termes de SG chez les patients avec un CPS ≥ 1 (10,6 vs. 11,1 mois, HR = 0,91, IC95 % : 0,69-1,18, borne supérieure de l'IC95 % fixée < 1,2) ou CPS ≥ 10 , avec un profil de tolérance plus favorable pour l'immunothérapie.

Les nouvelles données présentées à l'ESMO 2019 concernent les résultats en fonction du statut MSI (présent chez respectivement 5 %, 7 % et 8 % des patients des bras P, P + C et C). Chez les patients avec tumeur MSI, le pembrolizumab était supérieur à la chimiothérapie en termes de SG (médiane non atteinte vs. 8,5 mois ; HR = 0,29, IC95 % : 0,11-0,81), avec une tendance à l'augmentation de la SSP (HR = 0,72, IC95 % : 0,31-1,68) et du taux de réponse (57 % vs. 37 %), et des durées de réponse plus prolongées (médiane : 21,2 vs. 7,0 mois) qu'avec la chimiothérapie. Mêmes constatations pour l'association P + C supérieure à la chimiothérapie seule en termes de SG (médiane non atteinte vs. 8,5 mois ; HR = 0,37, IC95 % : 0,14-0,97), SSP (HR = 0,45, IC95 % : 0,18-1,11) et taux de réponse (65 % vs. 37 %). Ces résultats confirment la valeur prédictive du statut MSI pour la réponse à l'immunothérapie.

Le nivolumab, nouvelle option thérapeutique en deuxième ligne des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage

Chez les patients ayant carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, il n'existe aucun traitement validé au-delà de la première ligne à base de platine. Le nivolumab (anti-PD1) avait montré une activité antitumorale intéressante chez les patients réfractaires aux chimiothérapies standards dans l'essai de phase II ATTRACTION-1 [20]. L'essai de phase III ATTRACTION-3 a évalué le nivolumab vs. chimiothérapie (paclitaxel ou docétaxel) en deuxième ligne de traitement après échec ou intolérance d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et platine chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé [21]. Au total, 419 patients ont été randomisés. L'essai était positif pour son objectif principal, la SG, avec une médiane de 10,9 mois dans le bras nivolumab vs. 8,4 mois dans le bras chimiothérapie (HR = 0,77, $p = 0,019$) (figure 3). Le taux de réponse objective était similaire dans les deux bras (33 % vs. 34 %) mais, chez les répondeurs, la durée de réponse était plus longue avec le nivolumab (médiane : 6,9 mois vs. 3,9 mois). Le profil de tolérance et la qualité de vie étaient en faveur du nivolumab. Le nivolumab représente donc une nouvelle option thérapeutique en deuxième ligne des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage avancé, au même titre que le pembrolizumab qui s'était montré également supérieur à la chimiothérapie dans l'essai KEYNOTE-181 présenté à l'ASCO 2019 [22].

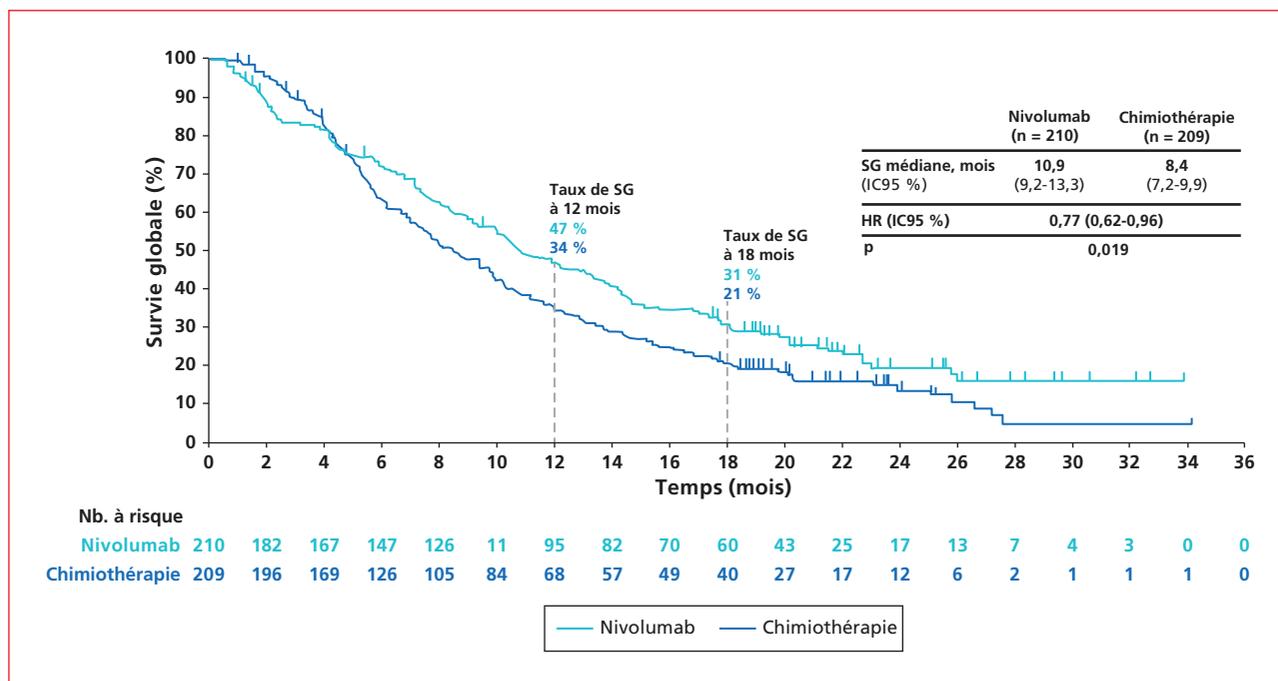


Figure 3 • Courbes de survie globale de l'étude ATTRACTION-03.

L'apatinib ne convainc pas en troisième ligne des cancers gastriques avancés

Le rivo-céranib, mieux connu sous le nom d'apatinib, est un inhibiteur multikinase anti-VEGFR2 ayant démontré dans une phase III chinoise une efficacité vs. placebo en troisième ligne de traitement des cancers gastriques avancés [23]. ANGEL était une étude de phase III, internationale, évaluant l'apatinib vs. placebo en Asie (67 %), Amérique du Nord et Europe (33 %) dans cette même indication. Un total de 460 patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir l'apatinib ou un placebo [24]. Les patients étaient en troisième et quatrième ligne de traitement respectivement dans 60 % et 40 % des cas et 33 % avaient été exposés au ramucirumab. L'étude était négative pour son objectif principal puisqu'il n'y avait pas de différence en termes de SG entre les deux bras (médiane : 5,8 vs. 5,1 mois, $p = 0,485$), malgré une amélioration significative de la SSP (2,8 vs. 1,8 mois, $p < 0,0001$) et des taux de réponse objective (7 % vs. 0 %, $p = 0,002$) et de contrôle tumoral (42 % vs. 13 %, $p < 0,0001$). Le profil de toxicité était dominé par les effets secondaires habituels des anti-angiogéniques (hypertension artérielle, protéinurie), et d'autres toxicités de grade 3-4 non négligeables dans cette population en situation avancée : perte d'appétit (42 %), diarrhée (29 %), fatigue (28 %), syndrome main-pied (26 %), mucite (22 %).

Cancer du pancréas

Gemcitabine plus nab-paclitaxel dans les formes localement avancées

L'association gemcitabine plus nab-paclitaxel (gem-nabP) a démontré sa supériorité par rapport à la gemcitabine seule chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas (AP) métastatique [25] mais on ne disposait pas, jusqu'à l'ESMO 2019, d'étude randomisée chez les patients avec AP localement avancé. L'étude de phase II monobras LAPACT avait montré un taux de réponse de 35 %, 15 % de résection secondaire et une SSP médiane de 10,2 mois avec l'association gem-nabP dans cette situation [26].

L'étude de phase II randomisée GAP a évalué le gem-nabP vs. gemcitabine seule pour trois cycles, suivi d'une radiochimiothérapie avec capécitabine si la maladie était contrôlée [27]. L'objectif principal était le taux de progression après trois cycles. Cent vingt-quatre patients ont été inclus. L'objectif principal était atteint avec un taux de progression de 35,4 % avec le gem-nabP vs. 45,6 % avec la gemcitabine seule ($p = 0,01$). La SSP (médiane : 7,6 vs. 5,1 mois) et la SG (médiane : 13,1 vs. 10,7 mois) étaient aussi en faveur de l'association gem-nabP. Néanmoins, compte tenu de l'absence de remboursement en France du nab-paclitaxel, les schémas gemcitabine et FOLFIRINOX restent le standard dans cette indication et sont en cours

d'évaluation comparative dans l'étude de phase III PRODIGE 29-NEOPAN.

Résécabilité des formes localement avancées après chimiothérapie d'induction

V. Kunzmann et al. ont présenté les résultats finaux de l'étude NEOLAP, phase II randomisée du groupe allemand AIO, évaluant une chimiothérapie d'induction par gem-nabP pour deux cycles suivis de deux cycles supplémentaires de gem-nabP ou de quatre cycles de FOLFIRINOX dans les AP localement avancés [28]. L'objectif principal était le taux de résection (R0/R1). Cent trente patients ont été inclus. Le taux de résection était de 30,6 % avec le gem-nabP vs. 45,0 % avec le FOLFIRINOX, et la SG de 17,2 mois vs. 22,5 mois, avec un taux de toxicités de grade 3-4 similaire (54,7 % vs. 53,0 %). Ces résultats confirment la faisabilité de la résection secondaire chez environ un tiers des patients atteints d'AP localement avancé après chimiothérapie d'induction, et sont en faveur du FOLFIRINOX en schéma préférentiel dans cette stratégie.

Cancer des voies biliaires

L'ivosidénib, anti-IDH1, première thérapie ciblée validée dans les cancers des voies biliaires

Les mutations de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) sont présentes dans 10 % à 20 % des cholangiocarcinomes (CCA) intra-hépatiques et n'ont pas d'impact sur le pronostic des patients. L'ivosidénib (AG120) est un inhibiteur de la forme mutée d'IDH1. Dans une étude de phase I chez 73 patients, il avait montré un premier signal d'activité avec une SSP médiane de 3,8 mois et une SG médiane de 13,8 mois [29]. L'essai ClarIDHy est une étude de phase III randomisée 2:1, comparant l'ivosidénib (500 mg/jour en une prise orale en continu) vs. placebo chez des patients atteints de CCA muté IDH1 [30]. Le *cross over* était autorisé à progression chez les patients inclus dans le bras placebo. Sept cent quatre-vingts patients ont été screenés pour 185 inclus (91 % de CCA intra-hépatiques). L'étude était positive pour son objectif principal, avec une SSP médiane de 2,7 mois avec l'ivosidénib vs. 1,4 mois avec le placebo (HR = 0,37, $p < 0,001$) (figure 4). Le taux de contrôle était de 53 % avec l'ivosidénib vs. 28 % avec le placebo. Il existait une tendance sur la SG en faveur de l'ivosidénib (HR = 0,69, $p = 0,06$) malgré la part importante de *cross over* ($n = 35/61$) ; le bénéfice de SG devenait significatif après la prise en compte des *cross over* (HR = 0,47, $p < 0,001$). Le profil de toxicité était gérable (essentiellement : nausées, diarrhée et fatigue), avec 46,2 % de toxicités de grade 3-4 dans le bras ivosidénib vs. 35,6 % dans le bras placebo. L'ivosidénib avait tendance à ralentir la dégradation de la qualité de vie (échelles de fonction physique et émotionnelle) par rapport au placebo. Au total, l'ivosi-

dénib est le premier traitement personnalisé à avoir démontré son efficacité en phase III dans les CCA. Ces résultats s'inscrivent plus largement dans le cadre du démantèlement moléculaire des CCA intra-hépatiques (cf. article dans ce même numéro).

Activité du pémgatinib, anti-FGFR, dans l'essai de phase II FIGHT-202

Les résultats de cette étude sont détaillés dans l'article présent dans ce même numéro portant sur le symposium Incyte.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

CheckMate 459 : l'immunothérapie échoue à battre le sorafénib en première ligne

Le sorafénib est le traitement de référence en première ligne des CHC avancés. L'étude CheckMate 459 était une étude de phase III comparant nivolumab vs. sorafénib chez des patients ayant un CHC naïfs de traitement systémique, avec un score de Child A et un *performance status* (PS) 0-1 [31]. Sept cent quarante-trois patients ont été randomisés : 40 % étaient asiatiques, 28 % avaient

un PS 1, et le taux d'alpha foëto-protéine (AFP) était ≥ 400 ng/mL chez 36 % ; 54 % avaient précédemment reçu un traitement locorégional. L'étude était négative pour son objectif principal (SG médiane : 16,4 vs. 14,7 mois, HR = 0,85, $p = 0,075$). Il existait une tendance en faveur d'un effet plus marqué chez les patients PD-L1 positifs (≥ 1 %, 18 % des patients), avec une SG médiane de 16,1 vs. 8,6 mois (HR = 0,80). La SSP n'était pas significativement différente entre les deux bras. Le taux de réponse était plus élevé avec le nivolumab (15 % vs. 7 %, Odds Ratio [OR] = 2,41, IC95 % : 1,48-3,92). Le profil de tolérance était en faveur du nivolumab avec moins de toxicités de grade 3-4 (22 % vs. 49 %), et une meilleure qualité de vie. Au total, l'objectif pré-spécifié de SG n'était pas atteint mais on observait une amélioration de la SG et du taux de réponse avec le nivolumab avec un profil de toxicité favorable. Ces résultats rappellent ceux obtenus en deuxième ligne avec le pembrolizumab dans l'étude de phase III KEYNOTE 240 présentée à l'ASCO 2019, elle aussi négative pour son objectif principal mais avec une tendance en faveur de l'immunothérapie pour la SG et la SSP, des réponses prolongées et une toxicité limitée [32]. Malgré ce profil clinique favorable, la négativité de ces études rend peu probable l'obtention d'une AMM en France.

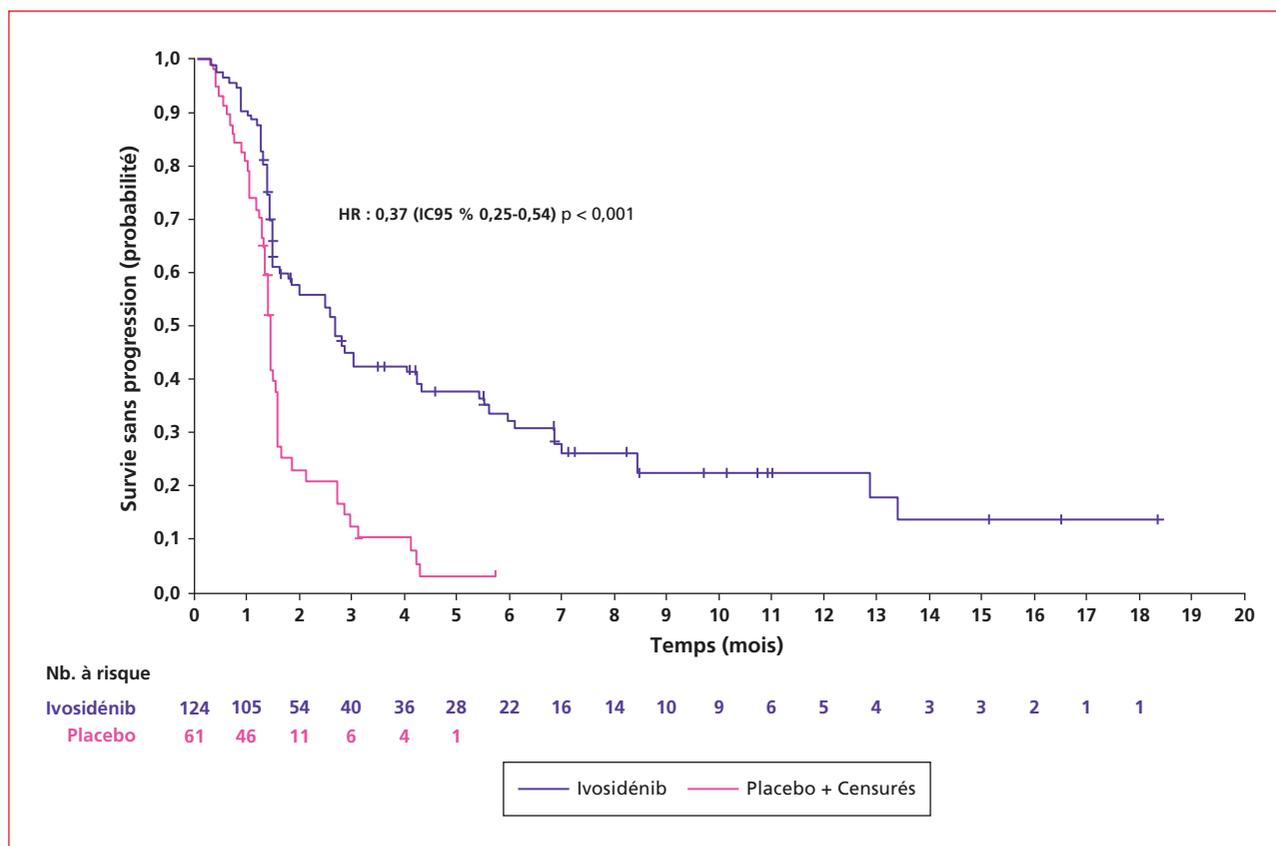


Figure 4 • Courbes de survie sans progression de l'étude ClarIDHy.

Résultats prometteurs de l'association immunothérapie et anti-angiogénique

Comme exposé ci-dessus, les anti-PD-1/PD-L1 ont échoué à démontrer leur supériorité dans les études de phase III dans le CHC. Les CHC sont des tumeurs hypervasculaires, surexprimant le VEGF, et l'inhibition de cette voie augmente l'efficacité de l'immunothérapie dans les modèles pré-cliniques, donnant un rationnel pour la combinaison d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et d'anti-angiogéniques. L'étude de phase IB GO30140 a évalué l'association atézolizumab (anti-PD-L1) plus bévacizumab en traitement de première ligne chez des patients atteints de CHC avancé, PS 0-1 [33]. Les patients étaient répartis en deux cohortes : une cohorte monobras, avec un score de Child jusqu'à B7, recevant la combinaison atézolizumab plus bévacizumab (objectif principal : taux de réponse RECIST v1.1 et tolérance), et une cohorte randomisée de patients Child A exclusivement, recevant l'atézolizumab seul ou associé au bévacizumab (objectif principal : SSP et tolérance). Dans la cohorte monobras (n = 104), 94 % des patients avaient un score de Child A, 57 % étaient asiatiques, 50 % PS 1, 36 % avaient un taux d'AFP \geq 400 ng/mL et 54 % avaient un antécédent de traitement intra-artériel hépatique. Le taux de réponse était de 36 %, le taux de contrôle de 71 %, et la SSP médiane de 7,3 mois. Dans la cohorte randomisée (n = 119), 66% des patients étaient asiatiques, 56 % PS 1, 31 % avaient un taux d'AFP \geq 400 ng/mL et 50 % avaient reçu un traitement intra-artériel hépatique. La SSP était supérieure avec la combinaison atézolizumab plus bévacizumab (5,6 vs. 3,4 mois, HR = 0,55, p = 0,01). Le taux de réponse était de 20 % vs. 17 % et le taux de contrôle de 67 % vs. 49 %. L'association était globalement bien tolérée et le profil de toxicité était celui attendu pour un anti-PDL1 et un anti-angiogénique ; des toxicités de grade 3-4 étaient observées chez 37 % vs. 14 % (principalement, protéinurie et hypertension artérielle). Suite à ces résultats encourageants, une étude de phase III évaluant cette association est en cours (IMbrave 150, NCT03434379).

Tumeurs neuroendocrines et tumeurs stromales gastro-intestinales

SANET-ep : étude de phase III positive du surufatinib dans les TNE non pancréatiques

Le surufatinib est un inhibiteur de kinases multicible à activité majoritairement anti-angiogénique (anti-VEGFR, -FGFR1 et CSF-1R). L'étude SANET-ep était une étude de phase III randomisée 2:1 visant à comparer le surufatinib vs. placebo chez des patients atteints de TNE extra-pancréatiques avancées en progression [34]. Cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été inclus. L'étude était

positive pour son objectif principal, la SSP (médiane : 9,2 mois avec le surufatinib vs. 3,8 mois avec le placebo, HR = 0,33, p < 0,0001). Les données de SG étaient non matures, et le taux de réponse était de 10,3 % vs. 0 % (p = 0,0051). Le profil de toxicité était habituel pour ce type d'inhibiteur : principalement hypertension artérielle (36,4 % vs. 13,2 %), protéinurie (19,4 % vs. 0 %) et anémie (7, % vs. 2,9 %).

Essai INVICTUS : un nouvel inhibiteur multikinase validé dans les GIST en quatrième ligne

Les mutations de *CKIT* ou *PDGFRA* sont présentes dans 85 % des GIST et sont responsables d'une activation constitutionnelle de ces kinases. L'imatinib, le sunitinib et le régorafénib sont les traitements de référence respectivement en première, deuxième et troisième ligne. Il n'existe pas de traitement validé en quatrième ligne. Le riprétinib est un nouvel inhibiteur des formes mutées de c-KIT et PDGFR alpha. INVICTUS était une étude de phase III randomisée 2:1 évaluant le riprétinib vs. placebo en quatrième ligne et au-delà chez des patients atteints de GIST avancée [35]. Le *cross over* était autorisé à progression pour les patients randomisés dans le bras placebo. L'objectif principal était la SSP. Les tumeurs étaient majoritairement mutées *KIT* exon 11 (58 %), 16 % mutées *KIT* exon 9, 2 % mutées *PDGFRA* et 8 % sans mutation. Soixante-trois pour cent des patients étaient traités en quatrième ligne. L'étude était positive avec une amélioration nette de la SSP avec le riprétinib (6,3 vs. 1,0



TAKE HOME MESSAGES

- L'ADN tumoral circulant est un facteur pronostique majeur chez les patients atteints de cancer colorectal opéré.
- Le triplet d'inhibition encorafénib/binimétinib/cétuximab est un nouveau standard en deuxième ligne dans les cancer colorectaux métastatiques avec mutation de *BRAF* V600E.
- Le nivolumab a fait la preuve de son efficacité vs. chimiothérapie de deuxième ligne dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage avancés dans l'étude de phase III ATTRACTION-03.
- L'ivosidénib, inhibiteur de la forme mutée d'*IDH1*, améliore la survie sans progression en phase III chez les patients atteints de cholangiocarcinome *IDH1* muté dans l'étude ClarIDHy.
- Le riprétinib est le nouveau traitement de référence en quatrième ligne des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées dans l'étude de phase III INVICTUS.

mois, HR = 0,15, $p < 0,0001$). Le taux de réponse était de 9,4 % (n = 8, tous avec des réponses prolongées > 4 mois) vs. 0 % avec le placebo ($p = 0,0504$). La SG était aussi significativement améliorée (15,1 vs. 6,6 mois, HR = 0,36, $p = 0,0004$; 11,6 mois chez les patients ayant reçu secondairement le ripretinib, 1,8 mois en l'absence de cross over). Le profil de toxicité était favorable ; les toxicités de grade 3-4 rapportées étaient principalement l'anémie (9,4 %), les douleurs abdominales (7,1 %) et l'hypertension artérielle (7,1 %). Le ripretinib devient un nouveau traitement de référence en quatrième ligne dans les GIST avancées. Une étude de phase III est en cours évaluant le ripretinib vs. sunitinib en deuxième ligne après imatinib (INTRIGUE, NCT03673501).

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article : Coordinatrice nationale des études APACaP, APACaPop PRODIGE 56, TEDOPaM PRODIGE 63, IMMUNOBIL PRODIGE 57 ; Interventions ponctuelles pour les laboratoires Servier, OSE Immunotherapeutics, Roche, AstraZeneca, Amgen, MSD, Novartis, Merck, Mylan, Incyte, Baxter.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Tie J, Wang Y, Tomasetti C, *et al.* Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 346-92.
- 2 • Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, *et al.* Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. *JAMA Oncol.* 2019 May 9. doi : 10.1001/jamaoncol.2019.0528.[Epub ahead of print].
- 3 • Taieb J, Taly V, Vernerey D, *et al.* Analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) from patients enrolled in the IDEA-FRANCE phase III trial: prognostic and predictive value for adjuvant treatment duration. A GERCOR-PRODIGE study. ESMO meeting 2019, Abstract LBA 30.
- 4 • Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, *et al.* Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1177-88.
- 5 • Tarazona Llaveró N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, *et al.* Mutation tracking in circulating tumour DNA (ctDNA) detects minimal residual disease (MRD) in patients with localized colorectal cancer (CRC) and identifies those at high risk of recurrence regardless of stage, lack of CDX2 expression and CMS subtype. ESMO meeting 2019, Abstract 5220.
- 6 • Seymour MT, Morton D. FOXTROT: An international randomised controlled trial in 1052 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy for colon cancer. ASCO meeting 2019, Abstract 3504.
- 7 • Morton D. FOXTROT : An international randomised controlled trial in 1053 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. On behalf of the FOXTROT Collaborative Group. ESMO meeting 2019, Abstract 5230.
- 8 • Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, *et al.* BEACON CRC: A randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. ESMO GI meeting 2019, Abstract LBA 006.
- 9 • Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, *et al.* Encorafenib plus Cetuximab With or Without Binimetinib for BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Expanded results from a randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. ESMO meeting 2019, Abstract LBA 32.
- 10 • Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-20.
- 11 • Schmolli HJ, Wittig B, Arnold D, *et al.* Maintenance treatment with the immunomodulator MGN1703, a Toll-like receptor 9 (TLR9) agonist, in patients with metastatic colorectal carcinoma and disease control after chemotherapy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014 ; 140 : 1615-24.
- 12 • Cunningham D, Salazar R, Sobrero A, *et al.* Leflotolimod vs standard of care (SOC) for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) responding to first-line standard treatment : Results from the randomized phase 3 IMPALA trial. ESMO meeting 2019, Abstract LBA 33.
- 13 • Xu J, Liu T, Tang W, *et al.* Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for patients with RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: A single center randomized control trial. ESMO meeting 2019, Abstract LBA 31.
- 14 • Cremonini C, Antoniotti C, Lonardi S, *et al.* Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC. ASCO meeting 2019, Abstract 3508.
- 15 • Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): An updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 518-30.
- 16 • Strickler JH, Zemla T, Ou FS, *et al.* Trastuzumab and tucatinib for the treatment of HER2 amplified metastatic colorectal cancer (mCRC) : Initial results from the MOUNTAINEER trial. ESMO meeting 2019 Abstract PD527.
- 17 • Sartore-Bianchi A, Martino C, Lonardi S, *et al.* Phase II Study of Pertuzumab and Trastuzumab-emtansine (T-DM1) in Patients with HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer: The HERACLES-B (HER2 Amplification for Colo-rectal cancer Enhanced Stratification, cohort B) Trial. ESMO meeting 2019, Abstract LBA 35.
- 18 • Tabernero J, Van Cutsem E, Bang YJ, *et al.* Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma : The phase III KEYNOTE-062 study. ASCO meeting 2019, Abstract LBA 4007.
- 19 • Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, *et al.* Pembrolizumab with or without chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced G/GEJ cancer (GC) including outcomes according to Microsatellite Instability-High (MSI-H) status in KEYNOTE-062 ESMO meeting 2019, Abstract LBA 44.
- 20 • Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, *et al.* Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: An open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 631-9.
- 21 • Cho BC, Kato K, Takahashi M, *et al.* Nivolumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC): The Phase 3 ATTRACTION-3 Study. ESMO meeting 2019, Abstract 2389.
- 22 • Shah MA, Adenis A, Enzinger PC, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase 3 KEYNOTE-181 study. ASCO meeting 2019, Abstract 4010.
- 23 • Li J, Qin S, Xu J, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1448-54.
- 24 • Kang YK, Kang WK, Di Bartolomeo M, *et al.* Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib) + best supportive care (BSC) vs placebo + BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed ≥ 2 prior chemotherapy regimens. ESMO meeting 2019, Abstract LBA 43.
- 25 • Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, *et al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1691-703.
- 26 • Hammel P, Lacy J, Portales F, *et al.* Phase II LAPACT trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) for patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC). ASCO meeting 2018, Abstract 204.
- 27 • Cascinu S, Berardi R, Bianco R, *et al.* Nab-paclitaxel (Nab) plus gemcitabine (G) is more effective than G alone in locally advanced, unresectable pancreatic cancer (LAUPC): The GAP trial, a GISCAD phase II comparative randomized trial. ESMO meeting 2019, Abstract PD673.
- 28 • Kunzmann V, Algül H, Goekkur E, *et al.* Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP) : Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial ESMO meeting 2019, Abstract 6710.

29 • Lowery MA, Burris HA, 3rd, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: A phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 4 : 711-720.

30 • Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, et al. ClarIDHy : A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. ESMO meeting 2019, Abstract LBA 10.

31 • Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). ESMO meeting 2019, Abstract LBA 38.

32 • Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Results of KEYNOTE-240: Phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO meeting 2019, Abstract 4004.

33 • Lee M, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). ESMO meeting 2019, Abstract LBA 39.

34 • Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of surufatinib in patients with well-differentiated advanced extrapancreatic neuroendocrine tumors (NETs): Results from the randomized phase III study (SANET-ep). ESMO meeting 2019, Abstract LBA 76.

35 • von Mehren M, Serrano C, Bauer S, et al. INVICTUS : A Phase 3, INterVentional, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Ripretinib as \geq 4th Line Therapy In Patients with AdvanCed Gastrointestinal Stromal TUmorS (GIST) Who Have Received Treatment with Prior Anticancer Therapies. ESMO meeting 2019, Abstract LBA 87.