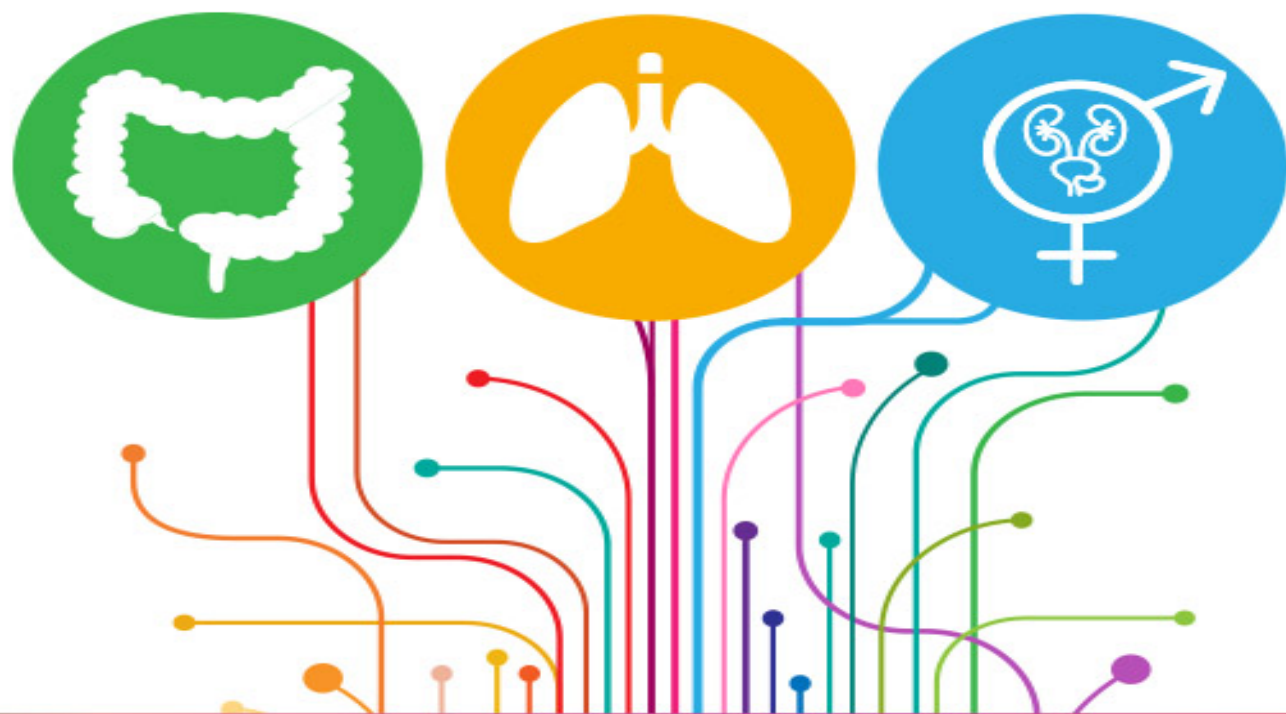


Rencontres Francophones en Cancérologie

L'essentiel du DIGESTIF,
du POUMON et de l'UROLOGIE
au congrès européen
de cancérologie 2016



Copenhague

Les rédacteurs



Gérard Lledo

(rédacteur en chef)

Pascal Artru

Romain Coriat

Christelle de la Fouchardière

Frédéric Di Fiore

NCCR

Is Centralization needed for oesophago-gastric cancer patients with low operative risk?

A nationwide study

C. Gronnier et al., ESMO[®] 2016 - Abs. 609 O

Cancers de l'œsophage et activité des centres

- Développement du concept de centralisation
 - Centres de recours à volume élevé
 - Principe validé dans les cancers gastriques (bénéfice en survie)
- Quid de la chirurgie des cancers de l'œsophage?
- 4 Catégories de centres en fonction du volume:
 - Faible <20 par an
 - Intermédiaire 20 à 39
 - Elevé 40 à 59
 - Très élevé >60

Etude nationale rétrospective des patients opérés pour un cancer œsogastrique (n=11 186)

Cancers de l'œsophage et activité des centres

Activité du centre		Faible	Intermédiaire	Elevé	Très élevé
	n				
Total	11 186	64%	17%	14%	5%
Mortalité à 30 jours,%		5,7%	4,3%	3,3%	1,7%
Mortalité à 90 jour, %		10,2%	7,9%	6,7%	3,6%
KC Oesophagiens	3 286	7,6%	3,5%	4,6%	1,1%
Mortalité à 30 jours,%		11,9%	7,5%	8,7%	3,2%
Mortalité à 90 jour, %					
KC Gastriques	7 910	5,2%	3,8%	2,2%	2,8%
Mortalité à 30 jours,%		9,7%	6,4%	5,1%	4,5%
Mortalité à 90 jour, %					

P<0.001

- De plus le Bénéfice en survie est indépendant des comorbidités (score de Charlson).

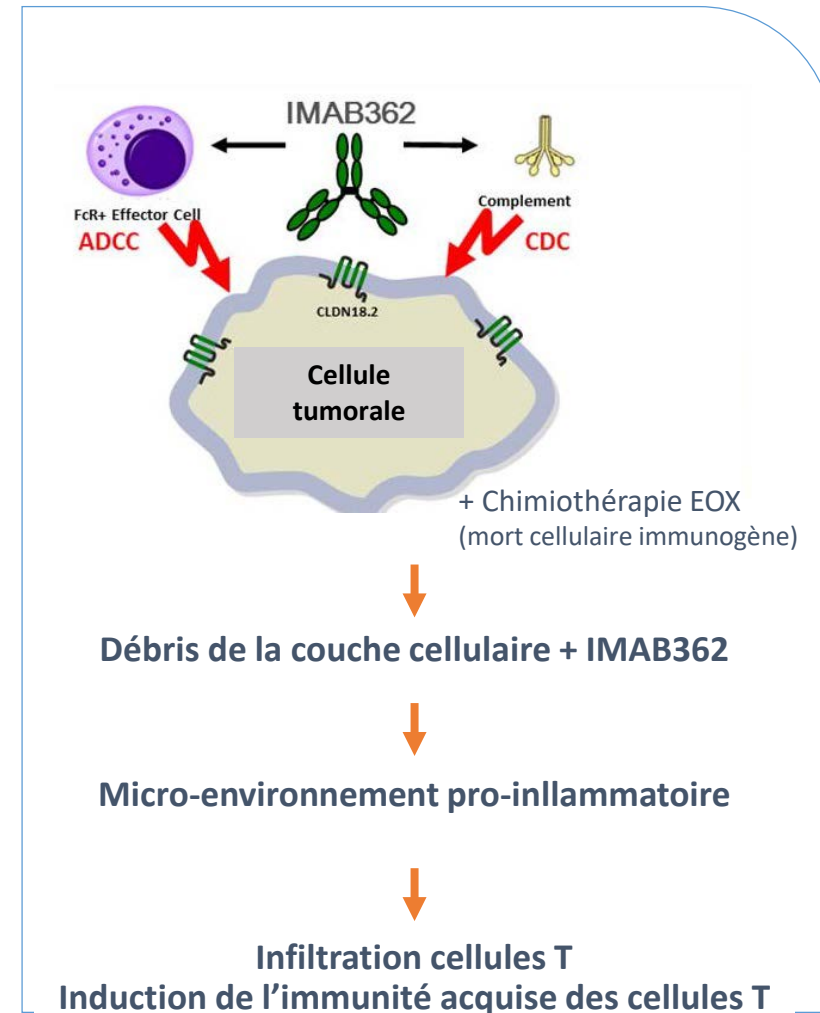
Cette étude plaide pour une prise en charge par des centres de recours avec un volume suffisant....

étude FAST :
**An international, multicenter, randomized,
phase II trial of EOX with or without
IMAB362, a first-in-class anti-CLDN118.2+
gastric and GEJ adenocarcinoma**

Schuler M et al., ESMO® 2016, Abs 614 O

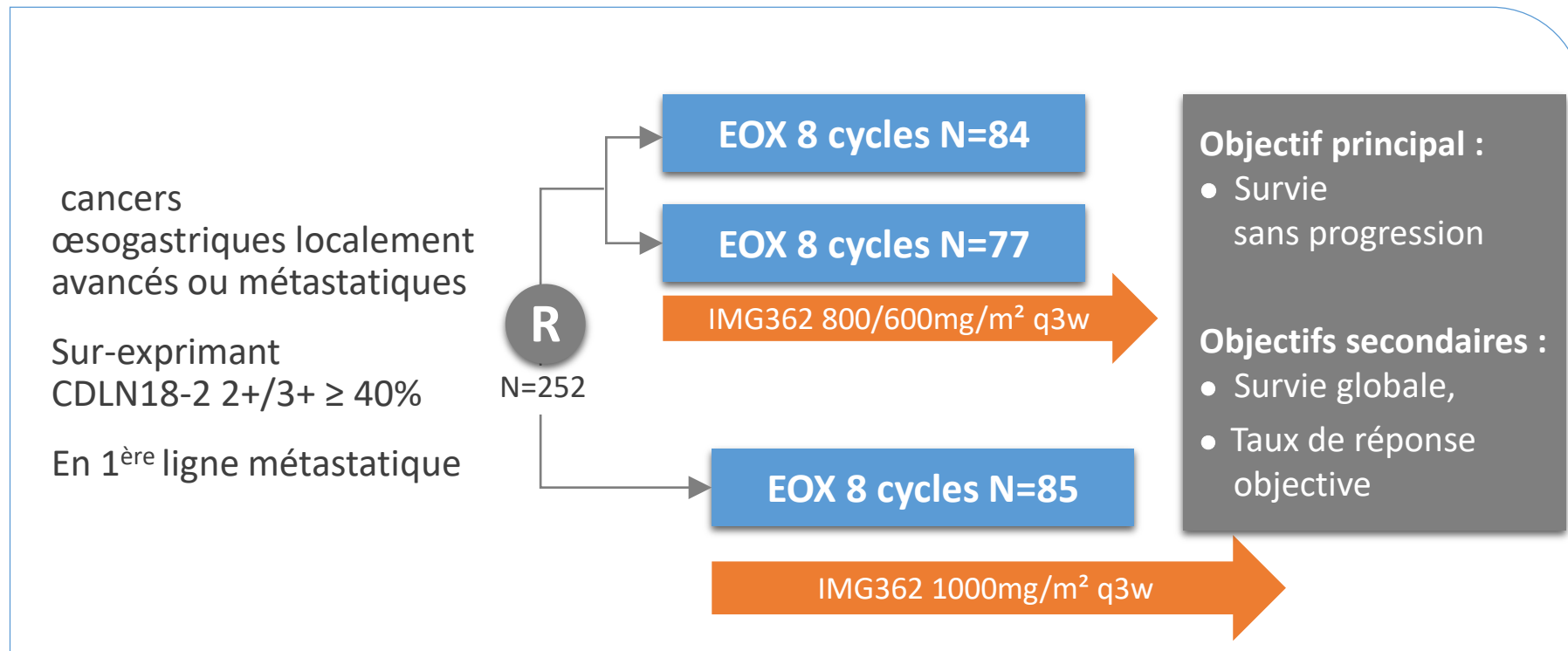
Ac anti-Claudines et cancers œsogastriques avancés : Étude FAST

- **CLDN18-2**
 - Protéine de la famille des Claudines
 - Composant majeur des jonctions serrées intercellulaires
 - Largement exprimée dans les cancers de l'estomac
 - Peu exprimée dans les tissus sains
- **IMAB362**
 - Anticorps chimérique
 - Fortement spécifique de CLDN18-2
 - Modes d'action :
 - ADCC
 - Active le complément
 - En association avec la chimiothérapie :
 - Augmente l'infiltration par T-Cells
 - Active les cytokines pro-inflammatoires



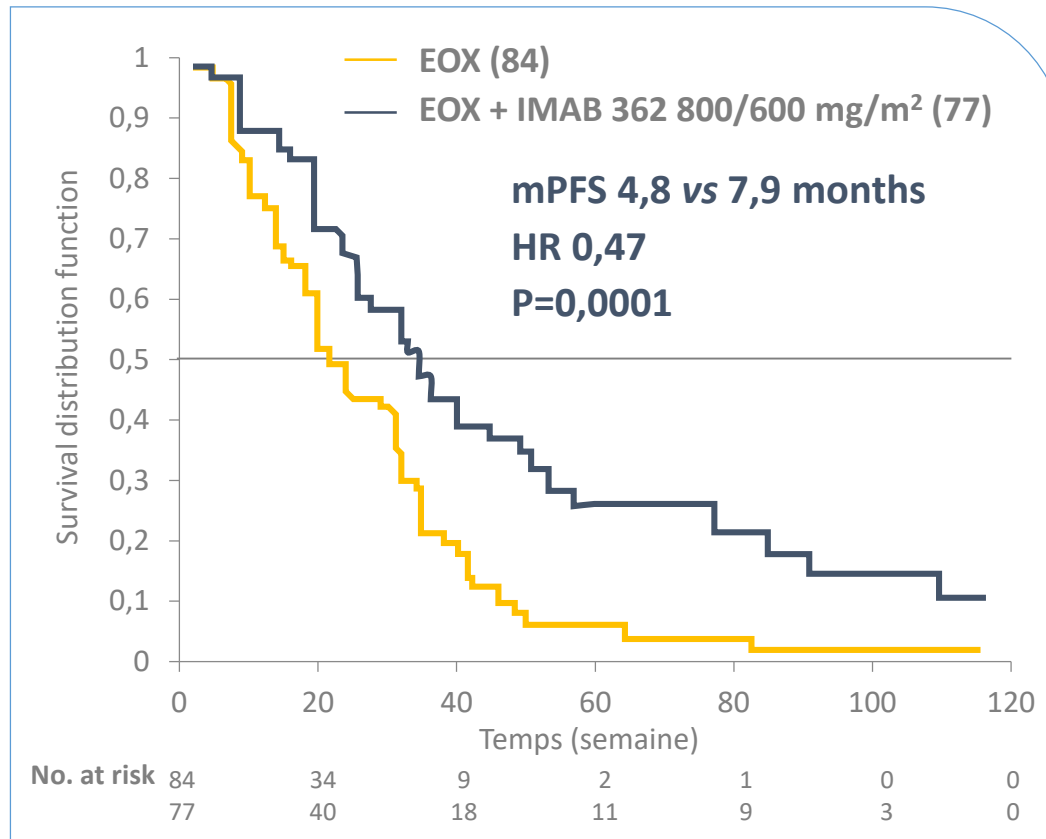
Ac anti-Claudines et cancers œsogastriques avancés : Étude FAST

- Étude de phase II, randomisée, internationale, multicentrique



Résultats : PFS: EOX vs EOX-IMAB362 (800/600 mg/m²)

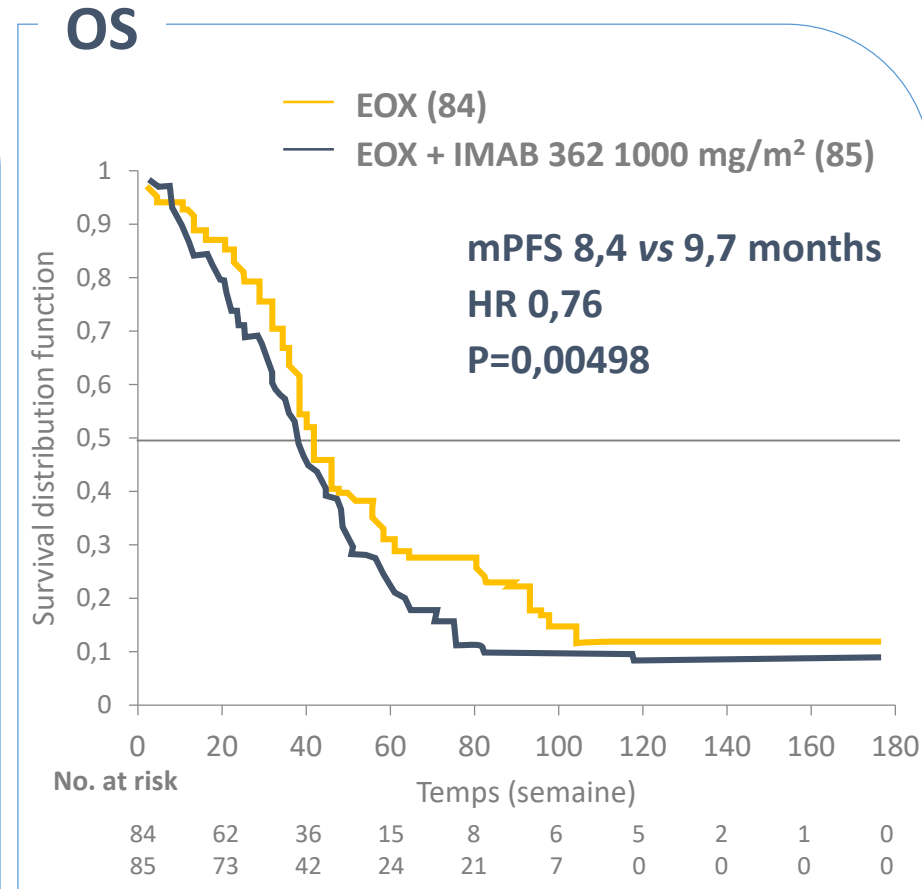
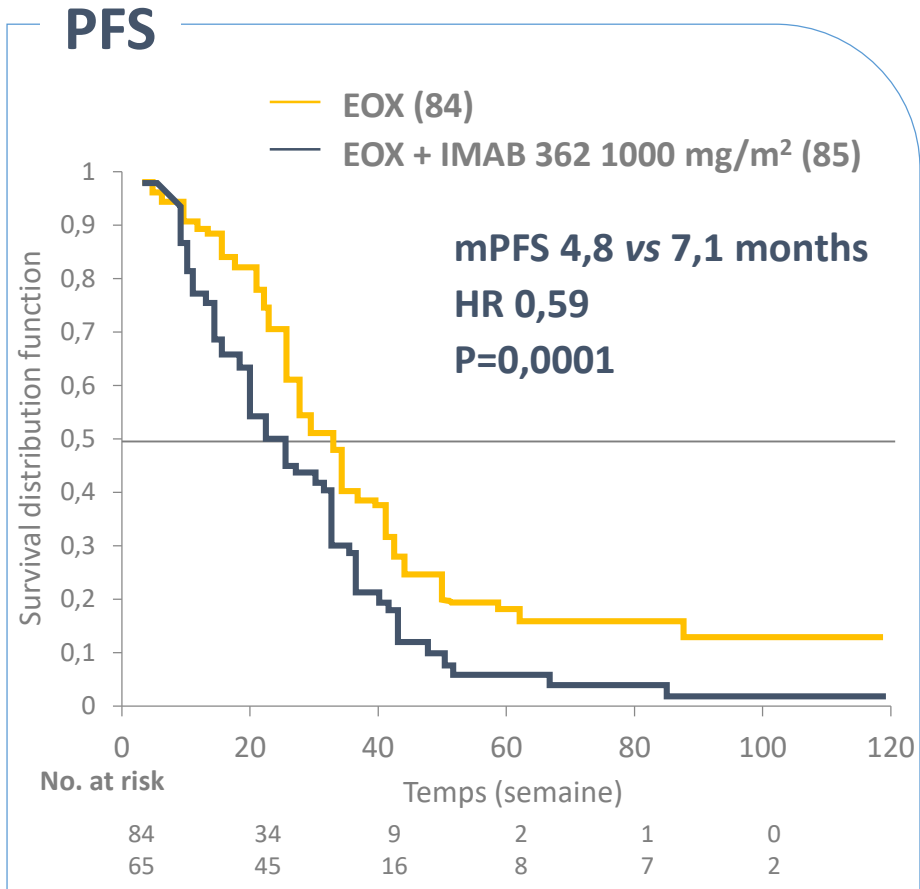
- **PFS** (based on central imaging assessment) in pts with 2+/3+ CLDN18.2 staining in ≥40% of tumor cells



Patient disposition	Arm 1 EOX (n=84)	Arm 2 EOX+IMAB362 800/600 mg/m ² (n=77)
Pts with event N (%)	66 (78,6)	45 (58,4)
PFS [median (95% CI), months]	4,8 (4,1;7,2)	7,9 (5,7; 10,4)
Rates (%)		
18w rate	60,9	85,1
36w rate	20,0	45,4
Hazard ratio (95% CI)		0,47 (0,31; 0,70)
p-value (one sided, stratified Cox model)		0,0001

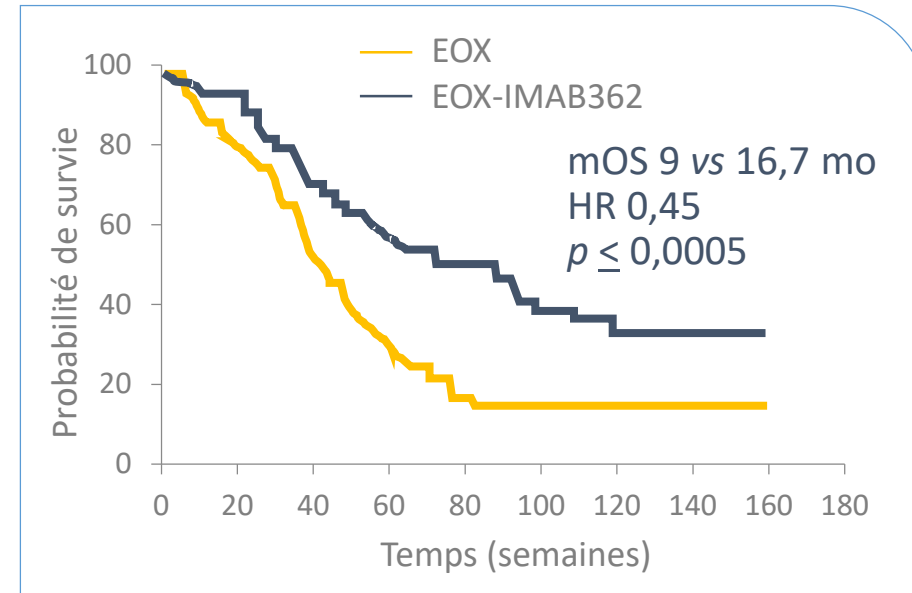
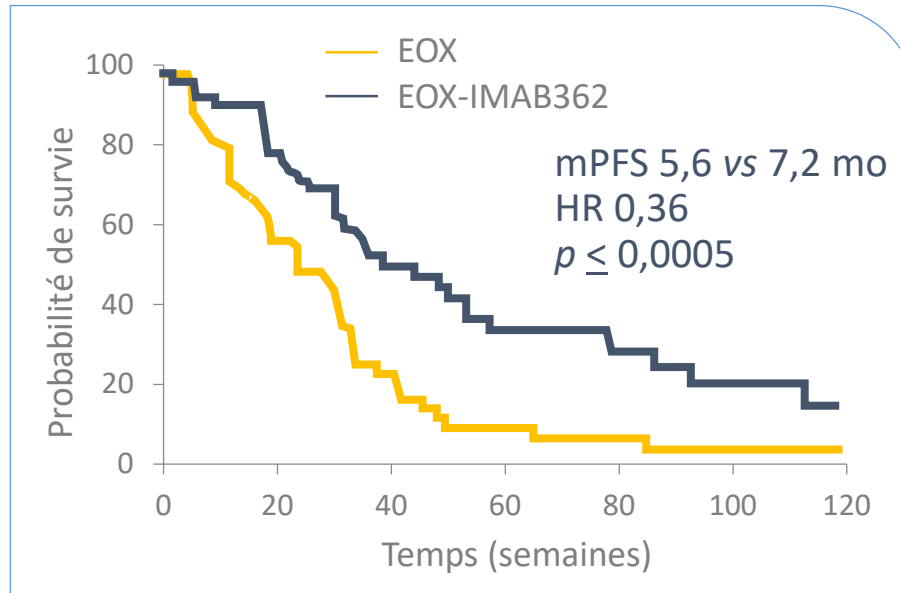
Résultats : PFS et SG EOX vs EOX-IMAB362 (1000mg/m²)

 PFS and OS in pts with 2+/3+ CLDN18.2 staining in ≥40% of tumor cells



Résultats : PFS et SG EOX vs EOX-IMAB362 sous groupe surexpression CNDL18.2

- Analyse sous groupe : Patients avec surexpression $\geq 70\%$ CNDL 18-2



- Toxicités (tous grades)
 - ⊙ Neutropénie (44.2% *versus* 33.3%) et vomissements (58.4% *versus* 36.9%) étaient plus fréquents en cas d'association EOX-IMAB362.

Ac anti-Claudines et cancers œsogastriques avancés : Étude FAST

- Étude positive
 - En survie sans progression
 - En survie globale
- Résultats prometteurs en population globale et dans le sous groupe avec expression $\geq 70\%$ CNDL 18-2
- À noter un bras contrôle traité par EOX avec une survie globale faible de seulement 8,4 mois
- Mais étude de phase IIR à confirmer en phase III

**EFFicacy, safety, and health-related
quality of life of regorafenib in patients
with hepatocellular carcinoma (hcc)
progressing on sorafenib:
results of the international, double-blind
phase 3 resorce trial**

Bruix J. et al. ESMO® 2016 – Abs LBA28

Etude RESORCE : contexte

- Le sorafenib : Seule molécule active dans le CHC avancé !
 - Inhibiteur multikinase (VEGFR – RAF – PDGFR)

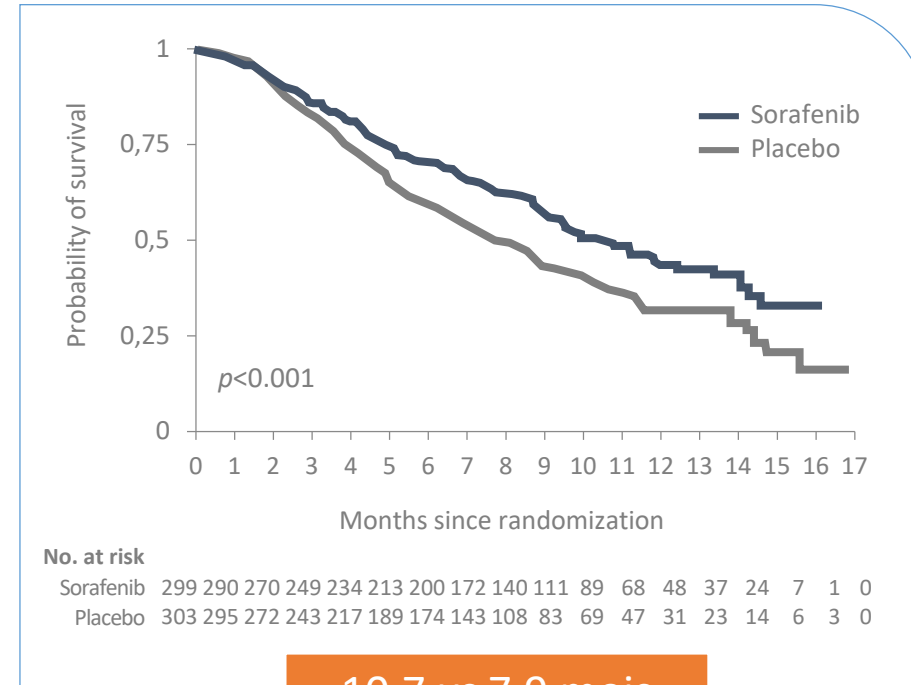
Llovet
NEJM
2008
SHARP Study

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Josep M. Llovet, M.D., Sergio Ricci, M.D., Vincenzo Mazzaferro, M.D., Philip Hilgard, M.D., Edward Gane, M.D., Jean-Frédéric Blanc, M.D., Andre Cosme de Oliveira, M.D., Armando Santoro, M.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Alejandro Forner, M.D., Myron Schwartz, M.D., Camillo Porta, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Luigi Bolondi, M.D., Tim F. Greten, M.D., Peter R. Galle, M.D., Jean-François Seitz, M.D., Ivan Borbath, M.D., Dieter Häussinger, M.D., Tom Giannaris, B.Sc., Minghua Shan, Ph.D., Marius Moscovici, M.D., Dimitris Voliotis, M.D., and Jordi Bruix, M.D., for the SHARP Investigators Study Group*



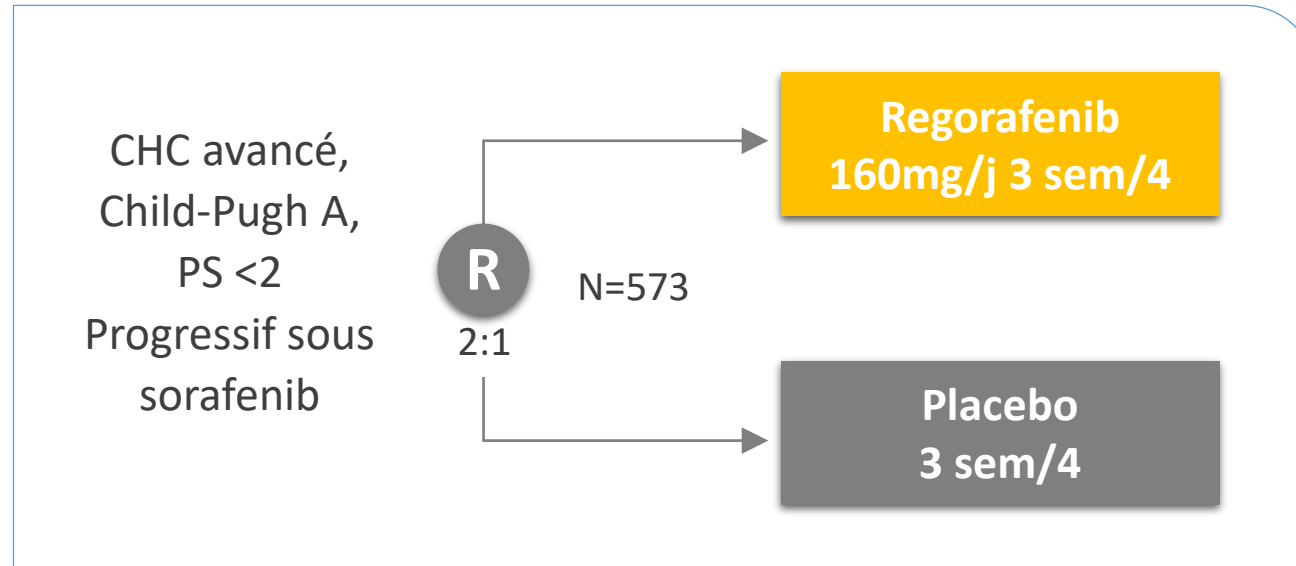
10.7 vs 7.9 mois

⊙ Echecs :

⊙ Sunitinib, brivanib, linifanib, erlotinib, doxorubicine, everolimus, ADI PEG 20Ramucirumab ? Tivantinib ? Doxorubicine transdrug ?

Etude RESORCE : design

- Design :



📌 Objectif principal : Survie globale

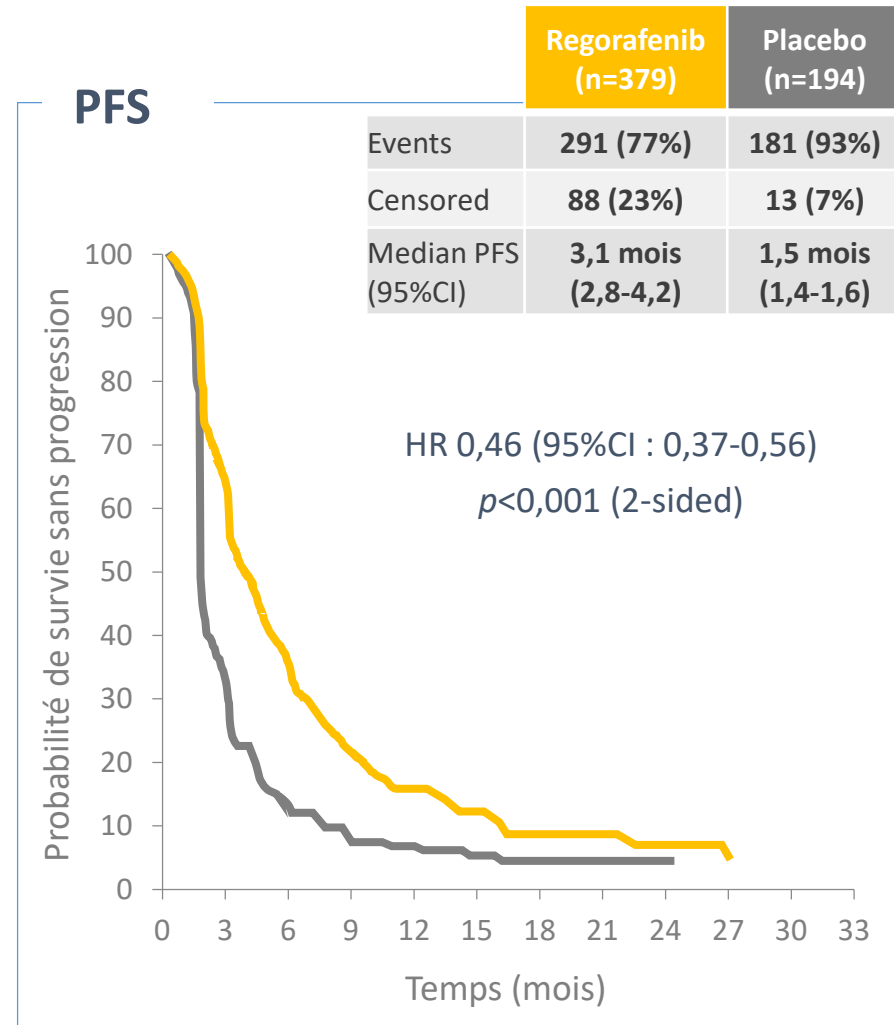
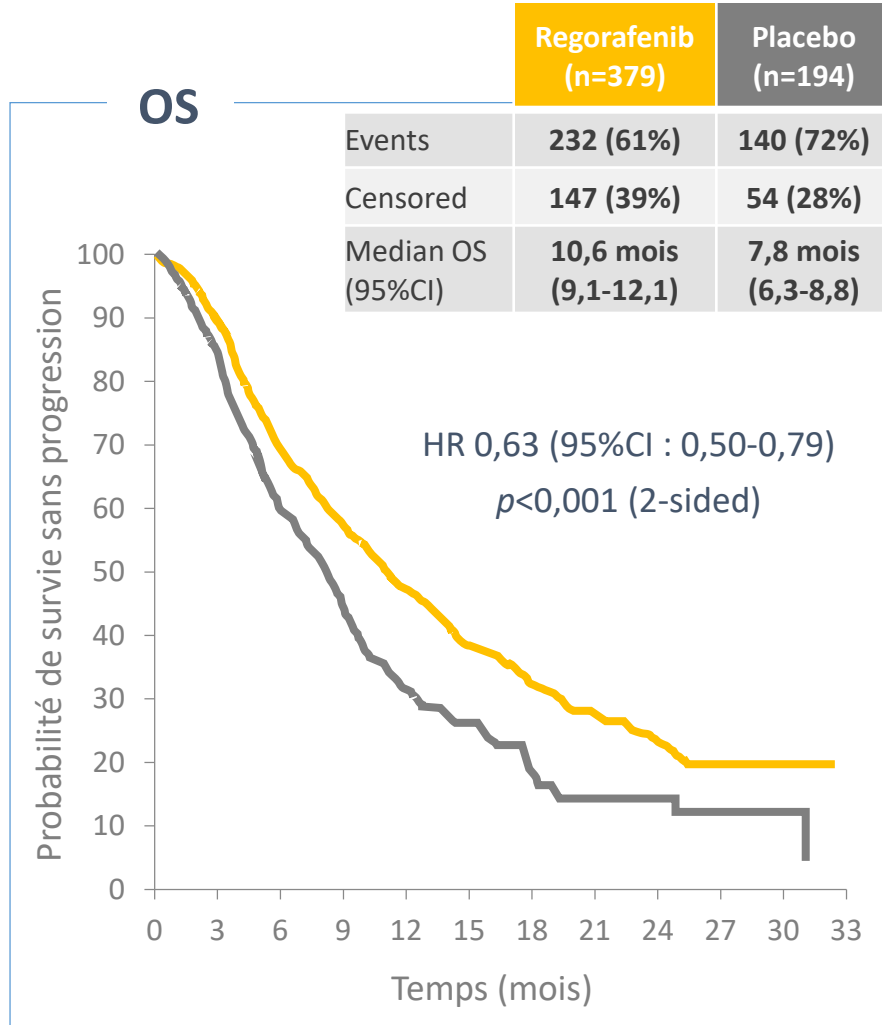
📌 Objectifs secondaires : PFS, TTP, RR, DCR (selon RECIST et mRECIST)

📌 Objectif tertiaire : Qualité de vie

Essai RESORCE : caractéristiques patients

	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)
BCLC stage, A/B/C	0,3%/14%/86%	0%/11%/89%
Child-Pugh class		
- A	98%	97%
- B	1%	3%
Cause		
- Alcool	24%	28%
- Hépatite B	38%	38%
- Hépatite C	21%	21%
- NASH	7%	7%
Macrovascular invasion (MVI)	29%	28%
Extrahepatic disease (EHD)	70%	76%
MVI and/or EHD	80%	84%
Alpha-foetoprotein \geq 400 ng/mL	43%	45%
Cirrhose	75%	74%

Essai RESORCE : OS et PFS



Essai RESORCE

	Regorafenib	Placebo
Response rate	10.6%	4.1%
<i>p=0,009 (2-sided)</i>		
Disease control rate	65.2%	36.1%
<i>p<0,001 (2-sided)</i>		

Essai RESORCE : Tolérance

	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)
Effets indésirables jugés liés au traitement	93%	52%
Modifications de doses dues aux EI	54%	10%
Arrêt lié aux EI	10%	4%
EI grade 3-4 liés au TT	50%	17%
Syndrome mains-pieds grade ≥ 3	13%	1%
HTA grade ≥ 3	15%	5%
Fatigue grade ≥ 3	9%	5%

Essai RESORCE : QdV

Questionnaires	Regorafenib	placebo	P
EQ-5Dindex	0.76	0.77	0.47
EQ 5D VAS	71.66	73.45	0.06
FACT-G	75.14	76.55	0.07
FACT-Hep total	129.31	133.17	<0.001*
Trial outcome index	91.57	95.52	<0.001*

**Différences jugées non cliniquement pertinente*

- Les critères de qualité de vie rapportés par les patients (5 questionnaires) ne montraient pas de différence statistique ou clinique entre les 2 bras de traitements

Essai RESORCE : Conclusion

- Regorafenib :
 - Nouvelle option (standard ?) en 2^{ème} ligne des CHC avancés
 - Profil de toxicité attendu... et connu comme difficile
 - Pas de différence cliniquement évidente de qdV entre les 2 bras
- Mais :
 - Population de l'étude RESORCE très sélectionnée

Patients toujours Child A en L2
Sorafenib bien toléré en L1

Merci