

Essais en cours en oncologie digestive

Pr Thomas APARICIO

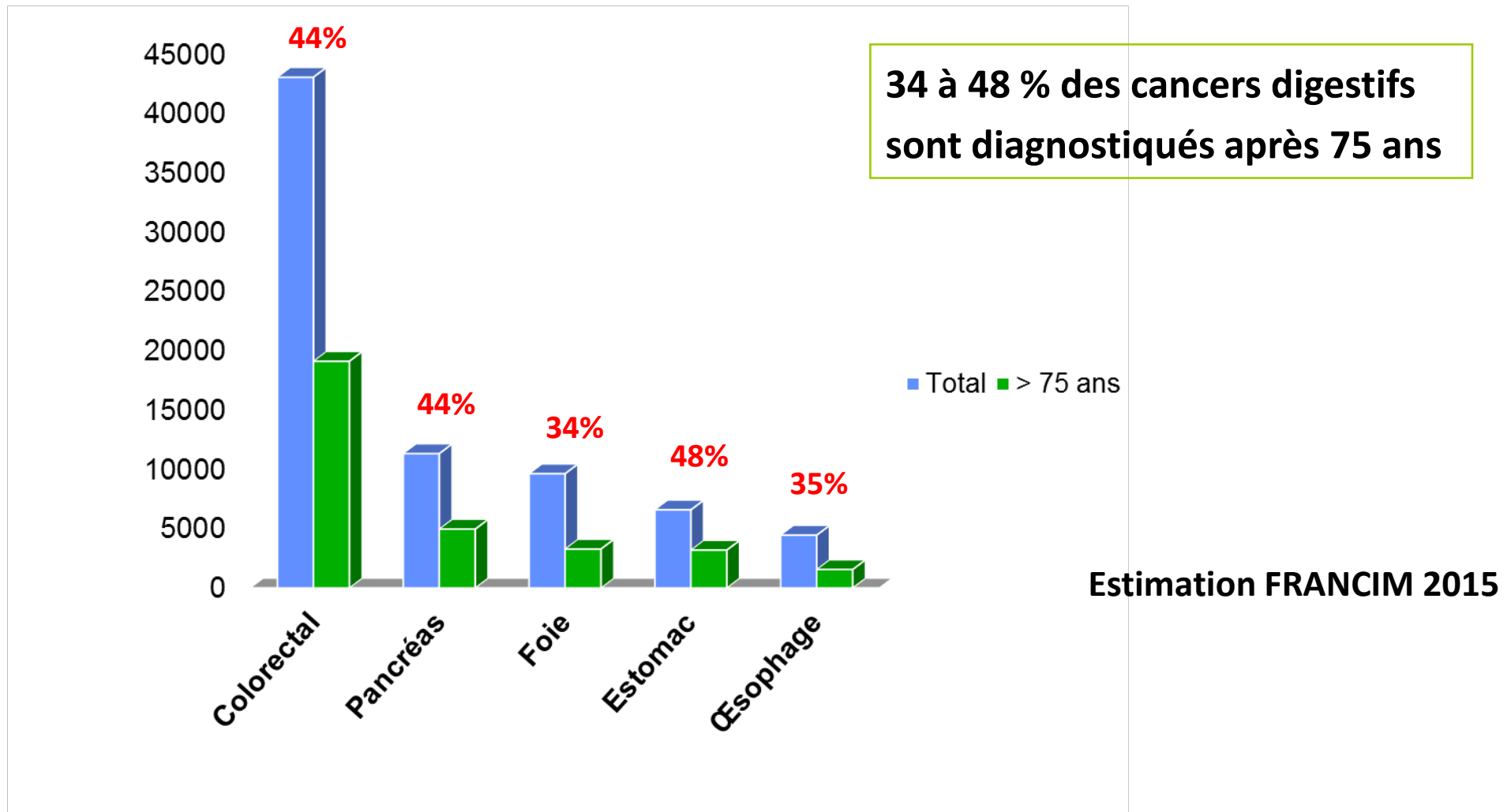
Service de Gastroentérologie et Oncologie Digestive

Hôpital Saint Louis, Paris

thomas.aparicio@aphp.fr



Epidémiologie cancers digestifs



Inclusion des patients âgés dans un essai thérapeutique trop peu fréquente

Essais randomisés déjà réalisés en Oncogériatrie digestive

- **FFCD 2001-02** (282 pts > 75 ans, CCRM 1ère ligne)

- Monothérapie = bithérapie en 1ère ligne (SSP et SG)

Aparicio T et al, Ann Oncol 2016

- Altération IADL et MMSE prédictifs de toxicité

Aparicio T et al, J Clin Oncol 2013

- IADL prédictif de la survie globale

Aparicio T et al, Eur J Cancer 2016

- **PRODIGE 20** (108 pts > 75 ans, CCRM 1ère ligne)

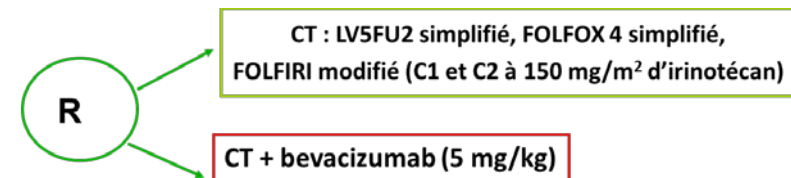
- Bévacizumab efficace et bien toléré

- Pas d'altération de la qualité de vie ni de l'autonomie

Aparicio T et al.; ASCO 2015, ESMO 2016



Phase III



Phase II R

Critère composite efficacité / tolérance : difficile à analyser

Cancer colorectaux non métastatiques

- **PRODIGE 34 – GERICO - GERCOR - ADAGE**

ETUDE DE PHASE III RANDOMISEE EVALUANT LA CHIMIOOTHERAPIE ADJUVANTE APRES RESECTION D'UN ADENOCARCINOME COLIQUE DE STADE III CHEZ LES PATIENTS DE 70 ANS ET PLUS

- **PRODIGE 42 – GERICO - GRECCAR - NACRE**

ETUDE DE PHASE III ÉVALUANT DEUX TRAITEMENTS NÉOADJUVANTS, RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE (5 SEMAINES – 50 GY + CAPÉCITABINE) ET RADIOTHÉRAPIE (1 SEMAINE - 25GY), CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE PLUS DE 75 ANS PORTEURS D'UN ADÉNOCARCINOME DU RECTUM LOCALEMENT ÉVOLUÉ

Absence de bénéfice de l'oxaliplatine après 70 ans

Base ACCENT, 3 études comparant oxaliplatine + FP vs fluoropyrimidine (MOSAIC, NSABP-C07, XELOXA)

HR : oxaliplatine + FP vs FP

Age	Survie sans récurrence	Survie globale
< 70 ans St II + III, n=5420	0,78 (0,71 ; 0,86)	0,83 (0,74 ; 0,92)
≥ 70 ans St II + III, n=1119	0,94 (0,78 ; 1,13)	1,04 (0,85 ; 1,27)

SSR pour le sous groupe des stades III : HR=0,91 ; (0,74-1,11)

PRODIGE 34 - ADAGE

FFCD – GERCOR – UNICANCER - GERICO

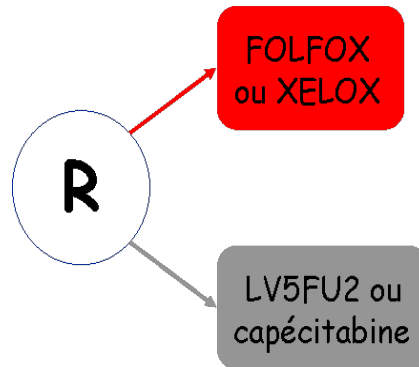
Patients ≥ 70 ans,
Cancer du côlon ou haut rectum
stade III, résection R0

La RCP juge l'aptitude (groupe 1) ou pas
(groupe 2) à recevoir une
bichimiothérapie

Groupe 1

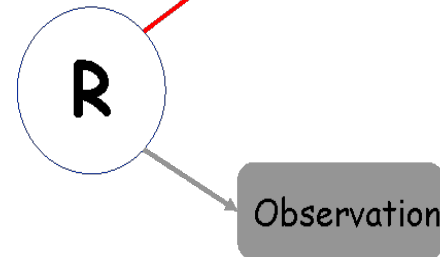
Groupe 2

N=756



LV5FU2 ou
capécitabine

N=226



Objectif survie sans récurrence à 3 ans

Groupe 1 : +7% dans le bras oxaliplatine

Groupe 2 : +15% dans le bras chimiothérapie

- Âge \geq 70 ans
- Patient jugé apte à recevoir une chimiothérapie par la RCP
- Score de Lee détaillé, faxé au CRGA
- Adénocarcinome colique ou du haut rectum de stade III
- Résection R0 de la tumeur primitive
- Début de la chimiothérapie adjuvante possible dans les 12 semaines après la chirurgie
- Absence de chimiothérapie antérieure pour le cancer colique
- Auto-questionnaire gériatrique « patient » initial complété, faxé au CRGA
- Questionnaire gériatrique « équipe » initial complété, faxé au CRGA

Facteurs de stratification

- Centre
- Sexe (homme vs femme)
- Stade IIIA ou IIIB vs stade IIIC
- Occlusion et/ou perforation vs absence lors de la prise en charge initiale
- IADL (normal vs anormal)

Objectifs secondaires

Objectifs secondaires :

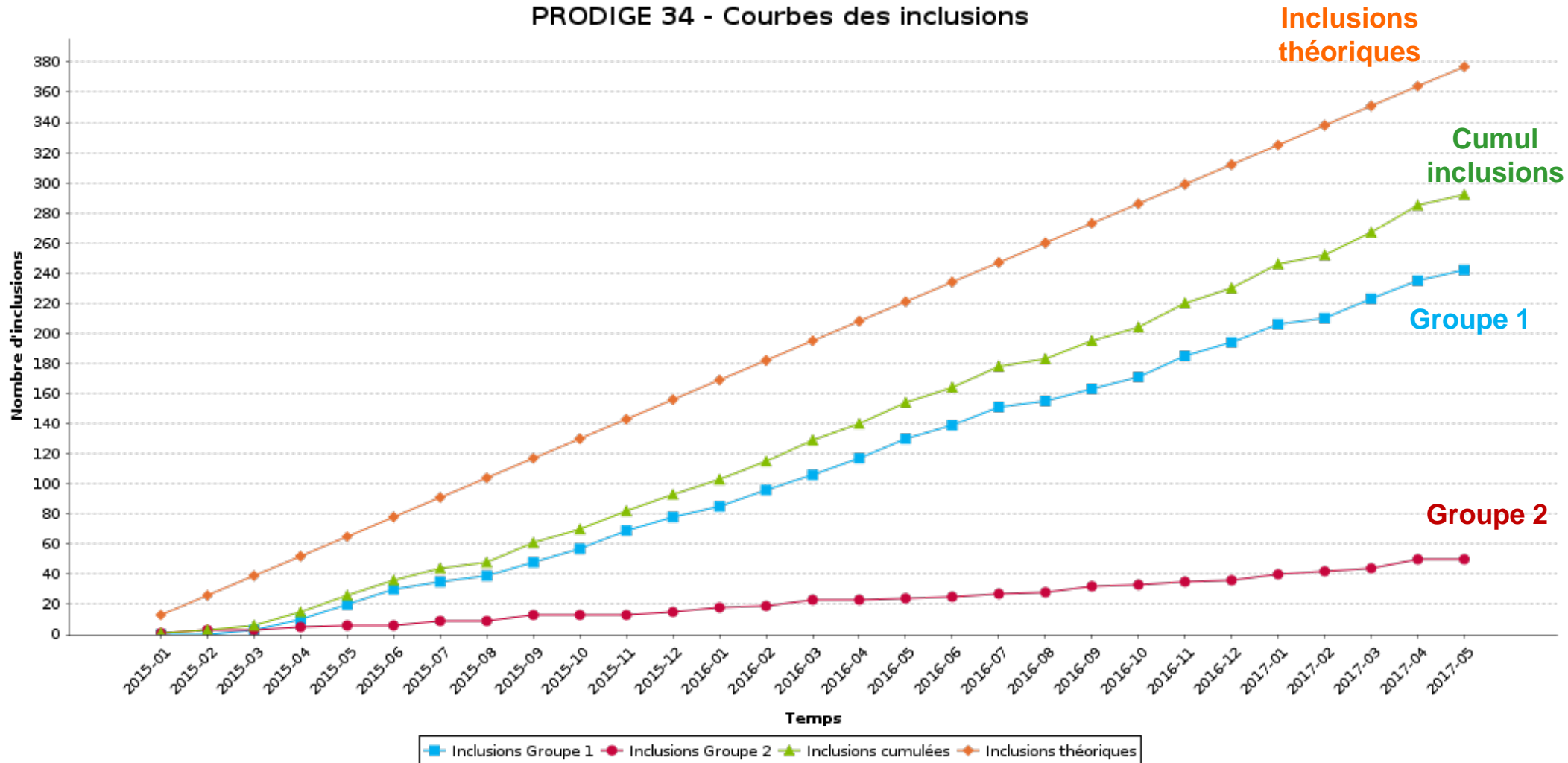
Dose intensité, tolérance (NCI CTC 4.0), temps jusqu'à récurrence, survie globale, temps jusqu'à dégradation de l'autonomie, temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie.

Evaluation exploratoire : facteurs pronostiques issus de l'évaluation gériatrique.

Etude ancillaire biologique : - valeur pronostique et prédictive de l'instabilité microsatellitaire et de la mutation de BRAF.

- valeur pronostique des mutations de PI3K tumorale chez les patients traités par aspirine/ acide acétyl-salicylique.

PRODIGE 34 - Courbes des inclusions

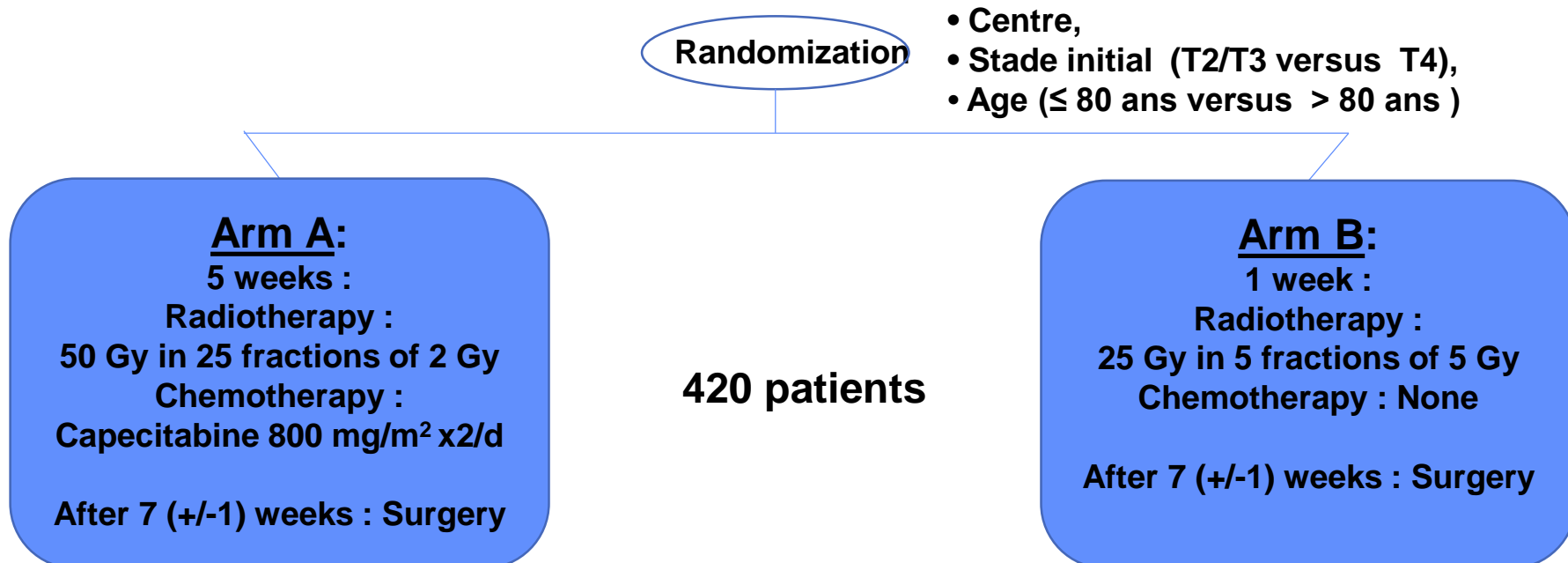


292/982 patients inclus = 30% de l'objectif (32% groupe 1, 22% groupe 2)

PRODIGE 42 – NACRE

UNICANCER – GERICO – FFCD - GRECCAR

**Etude de phase III évaluant deux traitements néoadjuvants,
radio-chimiothérapie (5 semaines – 50 Gy + Capécitabine)
et radiothérapie (1 semaine – 25 Gy),
chez les patients âgés de plus de 75 ans porteurs
d'un adénocarcinome du rectum localement évolué**



Radiochimiothérapie des cancers du rectum chez les patients âgés

Données de PRODIGE 2, étude exploratoire sujets âgés :

- Moins bonne tolérance des radio-chimiothérapies préopératoires
- Arrêts définitifs plus fréquents de la RT
- Diminution statistiquement significative du nombre de patients opérés.
- Augmentation non significative du taux d'amputation abdomino-périnéale
- Augmentation significative du taux de stomie prolongée (patients amputés et absence de fermeture de stomie).

Critères d'inclusion

- Patient âgé de 75 ans ou plus
- ECOG \leq 2
- Adénocarcinome du rectum histologiquement prouvé
- Tumeur \leq 12 cm de la marge anale
- Tumeur classée T3, T4 résécable ou T2 du très bas rectum
- Patient opérable
- Absence d'atteinte métastatique
- Clairance de la créatinine $>$ 30 ml/mn (Cockroft et Gault)

Critères de non inclusion

- Tumeur non résécable
- Antécédent de radiothérapie pelvienne
- Infection évolutive active ou autre pathologie grave sous-jacente
- Pathologies cardiovasculaires significatives
- Autre cancer concomitant, ou antécédent de cancer de moins de 3 ans en dehors d'un cancer in situ du col utérin traité ou d'un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire ;

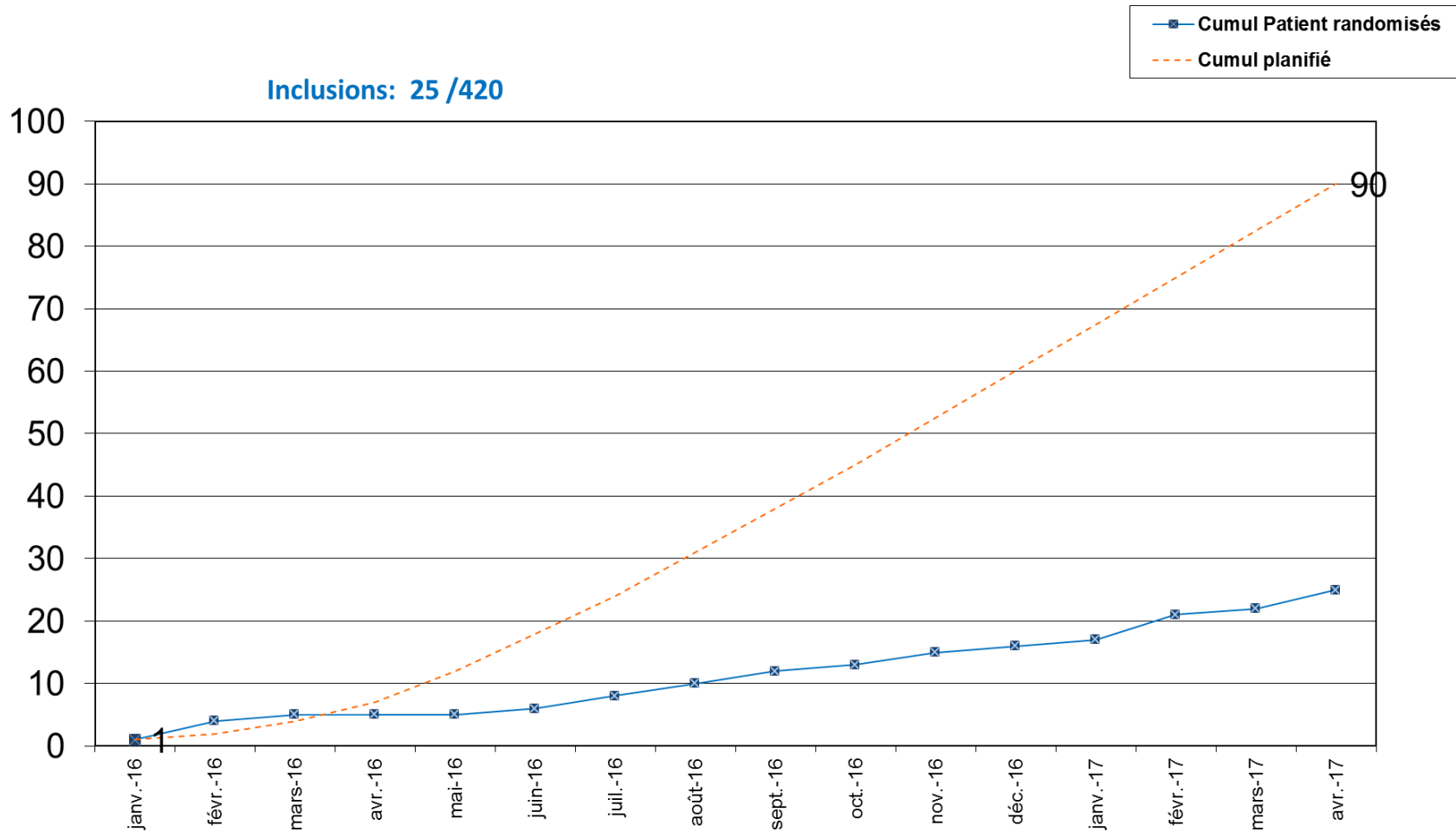
Objectif principal

- **Deux objectifs principaux analysés de façon hiérarchisée**
 - **Efficacité : taux de résection R0**
 - **Non infériorité** : Efficacité du bras RT courte ne doit pas être inférieure à 82.5% (marge de non infériorité absolue de 7,5% soit une marge de non infériorité relative de l'ordre de 8%)
 - **Maintien de l'autonomie : maintien de l'autonomie (IADL)**
 - qui ne sera analysée que si l'analyse de l'efficacité du taux de résection R0 a conclu à la non-infériorité du traitement expérimental comparé au traitement standard.
 - **Hypothèses statistiques** :
 - Pourcentage estimé de patients montrant une dégradation de l'autonomie dans le bras RT longue : 45%
 - Pourcentage estimé de patients montrant une dégradation de l'autonomie dans le bras RT courte : 30%
 - **Différence** : marge de différence absolue de 15% soit une marge de différence relative de 33,3%

Inclusions PRODIGE 42 – NACRE

UNICANCER – GERICO – FFCD - GRECCAR

Nombre de patients



Cancer colorectal métastatique

- **FFCD 1404 – REGOLD**

ETUDE DE PHASE II EVALUANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DU REGORAFENIB CHEZ LES PATIENTS DE 70 ANS ET PLUS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME COLORECTAL METASTATIQUE

- **PRODIGE 25 – FOLFA**

ETUDE DE PHASE II RANDOMISEE EVALUANT L'ASSOCIATION LV5FU2 + AFLIBERCEPT VS LV5FU2 DANS LE TRAITEMENT DE 1^{ère} LIGNE DES PATIENTS DE 65 ANS ET PLUS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME COLORECTAL METASTATIQUE

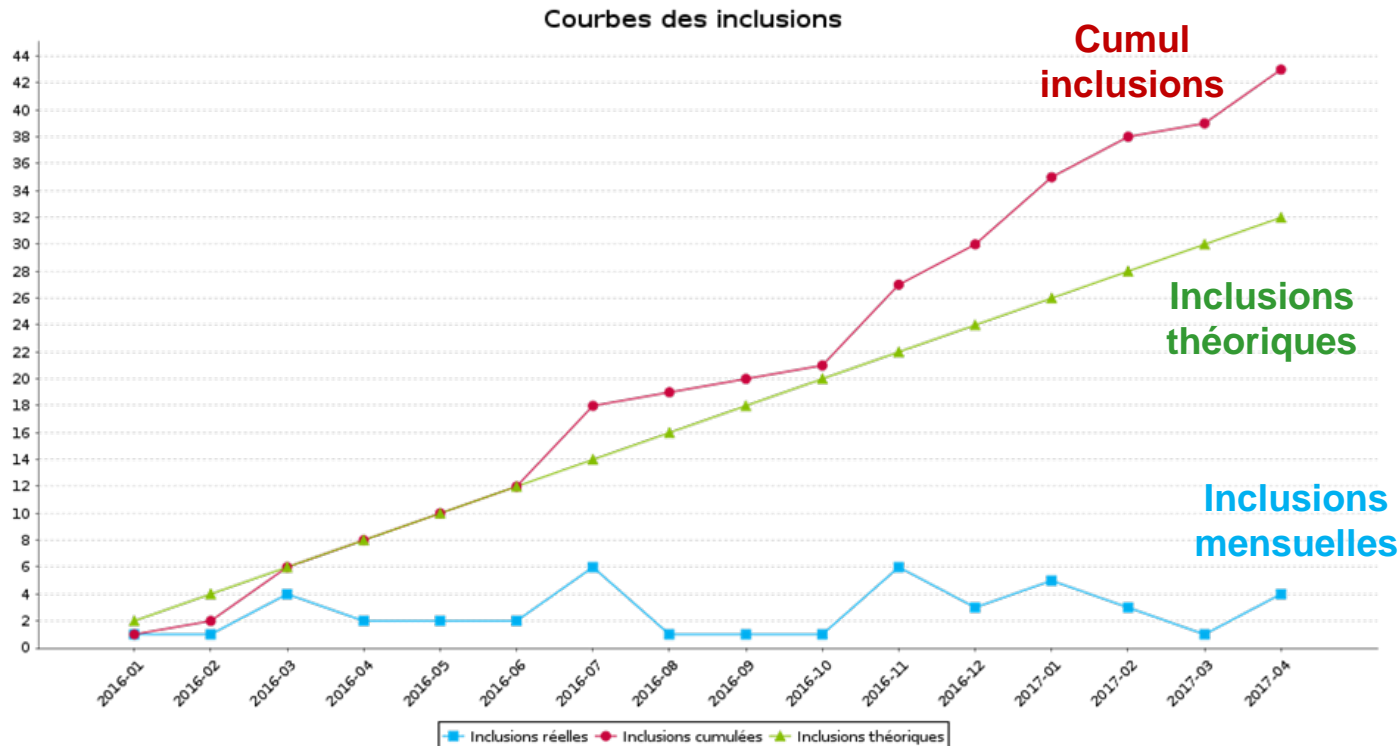
FFCD 1404 - REGOLD



- Cancer colorectal métastatique
- Age ≥ 70 ans, ECOG ≤ 1
- Patient en échec de chimiothérapie à base de 5FU, anti-VEGF, et anti-EGFR
- Questionnaire gériatrique

- REGORAFENIB (STIVARGA®)
 - Inhibiteur tyrosine kinase oral VEGFR-2 -3, RET, KIT, PDGFR, Raf

- Critère de jugement principal:
 - Taux de **contrôle tumoral** sous traitement 2 mois après le début du traitement



Les 42 patients prévus ont été inclus en 14 mois

Résultats à l'ASCO 2018

- Cancer colorectal métastatique
- Age \geq 65 ans
- 1^{ère} ligne, métastases non résécables
- Détermination du polymorphisme de la Thymidilate Synthase
 - ADN lymphocytes circulants
 - Facteur de stratification

- Critère de jugement principal:
 - Survie sans progression à 6 mois
- 44/118 patients

LV5FU2

LV5FU2 + Aflibercept

- AFLIBERCEPT (ZALTRAP[®])
 - Protéine de fusion anti-VEGF
- 4 mg/kg / 2 semaines

Projets en oesogastrique

- **PRODIGE XX - SOCRATE**

ETUDE DE PHASE II RANDOMISE DE 2^{ème} LIGNE EVALUANT
L'ASSOCIATION TAXOL + RAMUCIRUMAB ET TAXOL SEUL DANS
LES ADENOCARCINOMES OESOGASTRIQUES METASTATIQUES

- **FREGAT-AGE**


ETUDE ANCILLAIRE ONCO-GÉRIATRIQUE DE LA BASE FREGAT

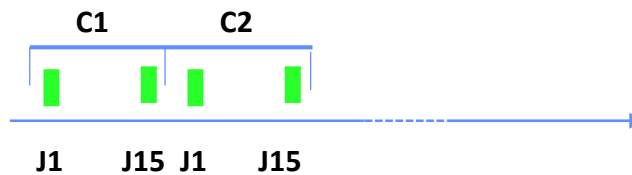
PRODIGE xx – SOCRATE



Sec Onde ligne de Chimiothérapie avec RAmucirumab +/- paclitTaxel chez le sujet âgé avec un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique

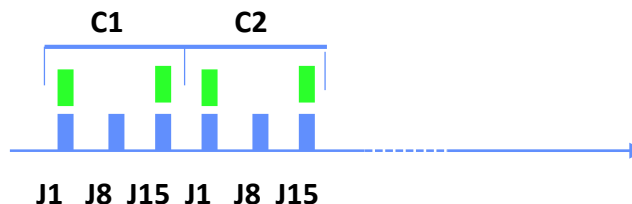
Phase II randomisée

R

Bras A:  Ramucirumab (bras expérimental) : 8 mg/kg en perfusion intraveineuse à J1 et J15 (J1=J28)



Bras B : Ramucirumab + paclitaxel (bras contrôle) (J1=J28)
-  Ramucirumab: 8 mg/kg en perfusion intraveineuse à J1 et J15
-  Paclitaxel: 80 mg/m² en perfusion intraveineuse à J1, J8 et J15



OBJECTIF DE L'ETUDE

- **Objectif principal (co-critère)**

- **Taux de patients vivants à 6 mois**
- **Qualité de vie (QdV) à 4 mois QLQ-ELD 14**

- Design de Simon Minimax en 2 étapes, risque alpha de 2%, puissance de 80%, 5% de perdu de vue = **112 patients** (56 patients par bras)

- **Hypothèses pour les co-critères**

- **Survie globale**

- » H0: un taux de patients vivants à 6 mois de 40% est inintéressant
- » H1: un taux de patients vivants à 6 mois de plus de 40% est jugé intéressant. Un taux de 60% est attendu

- **Qualité de vie**

- » H0: Pas d'amélioration de 10 points
- » H1: Amélioration de 10 points entre le questionnaire de 4 mois et celui de la randomisation avec une erreur standard=20

CRITERE D'INCLUSION

- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, métastatique ou localement évolué, non résécable
- Patient ≥ 70 ans
- OMS ≤ 2
- Progression lors d'une 1^{ère} ligne de chimiothérapie ou dans les 4 mois après le dernier cycle administré pour la maladie métastatique ou localement évoluée, ayant compris une fluoropyrimidine et un sel de platine ou dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement adjuvant
- EORTC QLQ-C30 + QLQ-ELD-14, complété, faxé au CRGA
- Questionnaire gériatrique IADL complété, faxé au CRGA

CRITERE DE NON INCLUSION

- Métastase cérébrale connue
- Traitement antérieur autre que l'association sel de platine et fluopyrimidine
- Occlusion ou sub-occlusion intestinale non résolue ou résection digestive étendue
- Prise d'aspirine >325 mg/jour, d'AINS, de dipyridamole ou clopidogrel
- Événement thromboembolique artériel dans les 6 mois précédant la randomisation
- Antécédent d'embolie pulmonaire dans les 6 mois ou thrombose veineuse profonde dans les 3 mois
- Insuffisance cardiaque congestive non compensée ou HTA ou arythmie non contrôlée
- Cirrhose Child-Pugh B ou C
- Plaie sérieuse ou non cicatrisée ou ulcère peptique ou fracture dans les 28 jours précédant la randomisation
- Radiothérapie ou chirurgie majeure dans les 28 jours précédant le début du traitement protocolaire, ou chirurgie mineure/pose de chambre implantable dans les 7 jours précédant le début du traitement protocolaire
- Autre cancer concomitant ou antécédents de cancer dans les 5 ans, à l'exception d'un carcinome *in situ* du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde ou tout autre carcinome *in situ*, considéré comme guéri

FREGAT Base de données clinico-biologique nationale de cancers oesogastriques

- **Objectif** : inclusion de 15 000 patients → 1685 inclusions en 2 ans

FREGAT-AGE

Objectif principal : Déterminer les facteurs gériatriques et non gériatriques associés à la **survie globale à 3 ans** en cas de maladie localisée et à la **survie globale à 12 mois** en cas de maladie métastatique dans le sous-groupe de patients âgés de 75 ans et plus

Objectifs secondaires :

- Déterminer les facteurs pronostiques (gériatriques et non gériatriques) pour la **survie sans récurrence à 3 ans** (si résection R0) et la **survie sans progression à 6 mois** (si pas de résection R0)
- Déterminer les facteurs prédictifs gériatriques de survenue de **complications post opératoires** et de toxicités de la chimiothérapie.

Analyse de 13 modules gériatriques → 1300 patients à inclure