

# Journée scientifique en Oncologie digestive

Actualité dans le cancer colo-rectal

Docteur Omblin de Calbiac

28/11/2025



**R2CD**

# Actualités dans le cancer colo-rectal



- **Cancer colo-rectal localisé**

MSI : chimio-immunothérapie adjuvante – *ATOMIC*

Activité physique adaptée - *CHALLENGE*

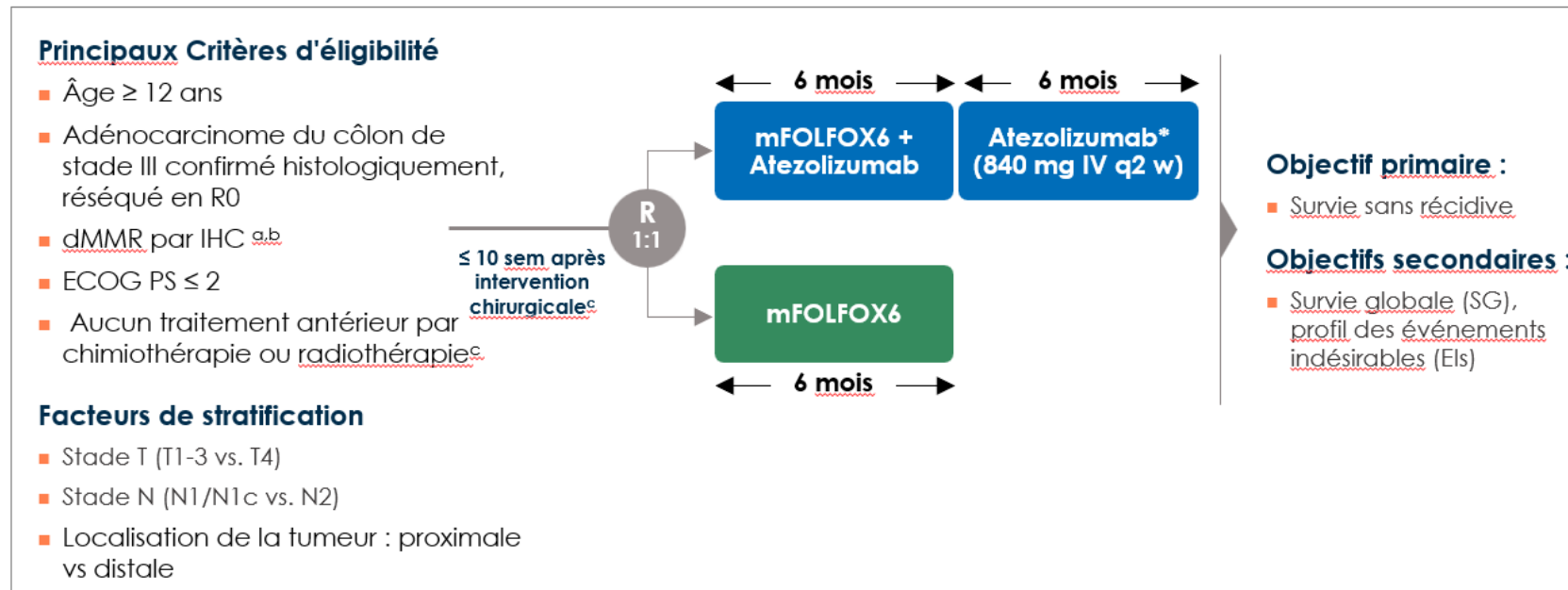
- **Cancer colo-rectal métastatique**

Encorafenib + Cetuximab

+ FOLFOX en 1<sup>ère</sup> ligne BRAF V600E - *BREAKWATER*

# ATOMIC : CCR stade III dMMR

- Essai phase III randomisé
- Chimiothérapie seule ou associée à l'atezolizumab
- Traitement adjuvant du cancer du côlon stade III dMMR

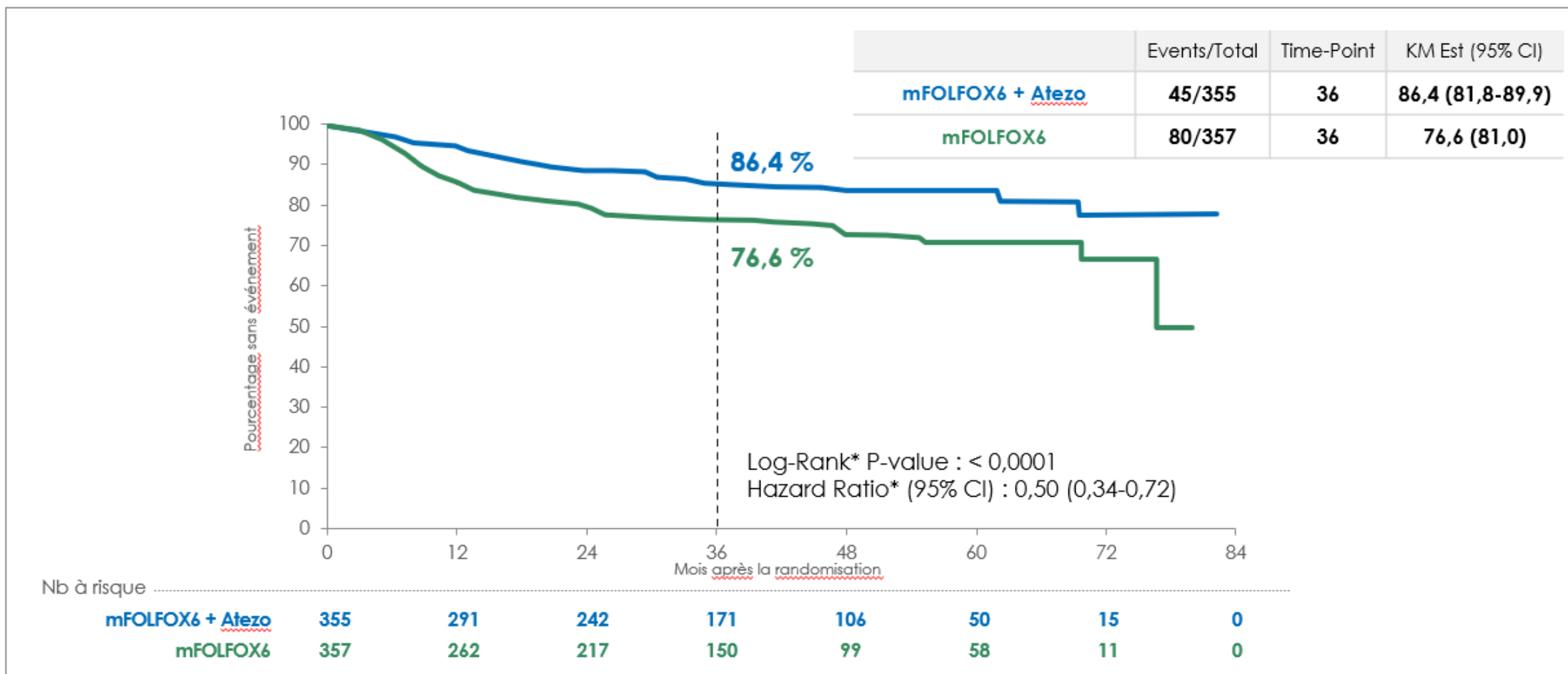


# ATOMIC : CCR stade III dMMR

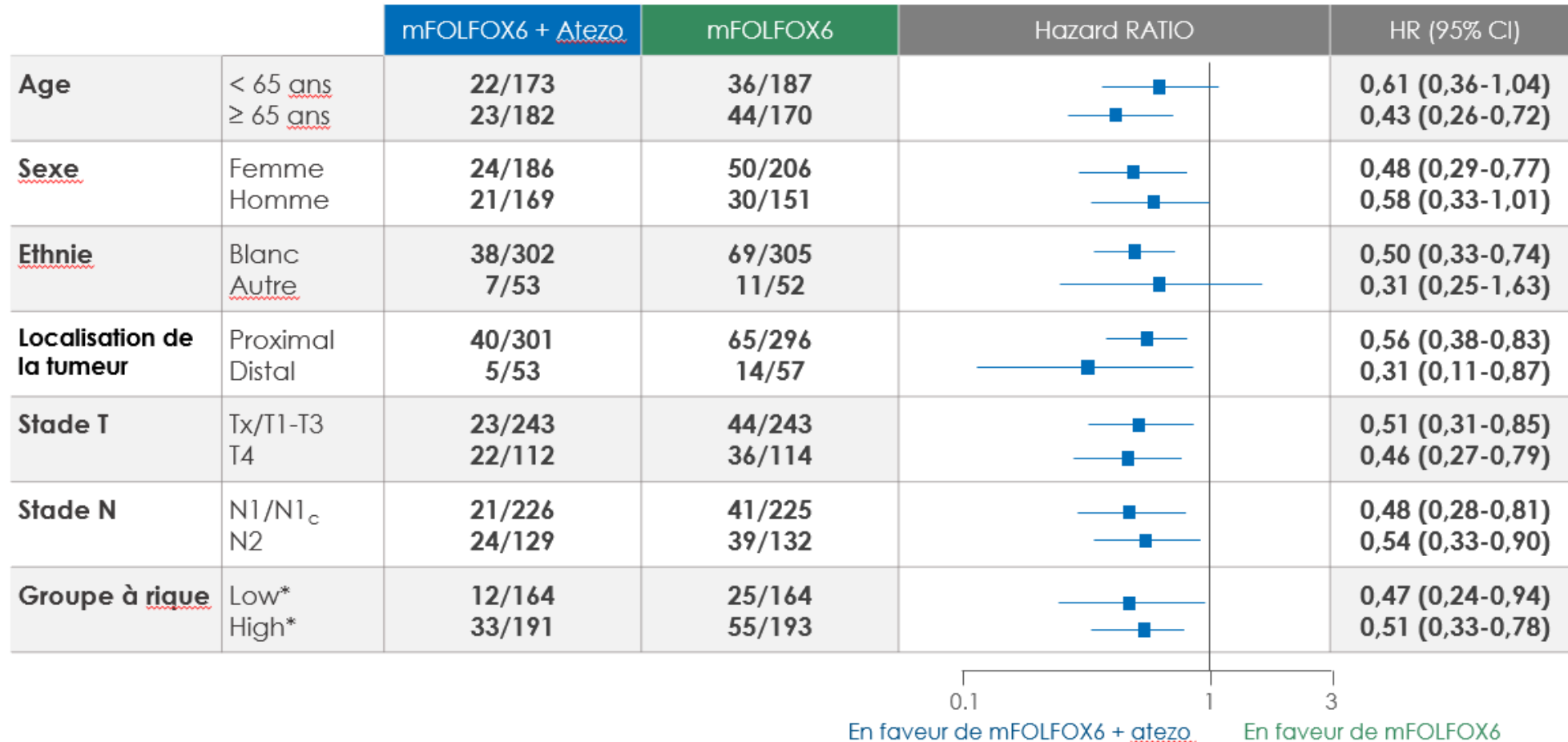
## Population

		mFOLFOX6 + Atezo (n = 355)	mFOLFOX6 (n = 357)
<b>Age (ans)</b>	Médian	65	63
	Q1, Q3	51,0-73,0	48,0-73,0
<b>Sexe, n (%)</b>	Femme	186 (52,4 %)	206 (57,7 %)
	Homme	169 (47,6 %)	151 (42,3 %)
<b>Ethnie, n (%)</b>	Blanc	302 (85,1 %)	305 (85,4 %)
	Noir	28 (7,9 %)	22 (6,2 %)
	Autre	25 (6,0 %)	30 (8,4 %)
<b>Site de la tumeur primaire, n (%)</b>	Proximal	301 (84,8 %)	296 (82,9 %)
	Distal	53 (14,9 %)	57 (16,0 %)
	Multiple	1 (0,3 %)	4 (1,1 %)
<b>Stade T, n (%)</b>	Tx	0	1 (0,3 %)
	T1	11 (3,1 %)	4 (1,1 %)
	T2	30 (8,5 %)	22 (6,2 %)
	T3	202 (56,9 %)	216 (60,5 %)
	<b>T4</b>	<b>112 (31,5 %)</b>	<b>114 (31,9 %)</b>
<b>Stade N, n (%)</b>	N1/N1c	226 (63,7 %)	225 (63,0 %)
	<b>N2</b>	<b>129 (36,3 %)</b>	<b>132 (37,0 %)</b>
<b>Groupe de risque, n (%)</b>	Low (Tx-T3 et N1/N1c)	164 (46,2 %)	164 (45,9 %)
	High (T4 et/ou N2)	191 (53,8 %)	193 (54,1 %)
<b>ECOG, n (%)</b>	0	238 (67,0 %)	225 (63,0 %)
	1	111 (31,3 %)	127 (35,6 %)
	2	6 (1,7 %)	5 (1,4 %)

# ATOMIC - survie sans récurrence



# ATOMIC - Sous groupes



# ATOMIC - conclusion

- L'ajout de l'atézolizumab (1 an) au mFOLFOX (6 mois)
  - **diminue le risque de rechute de 50 % par rapport à la chimiothérapie seule**
- Nouveau standard thérapeutique ?
- Place de l'immunothérapie néoadjuvante ? NICHE 2 / AZUR 02

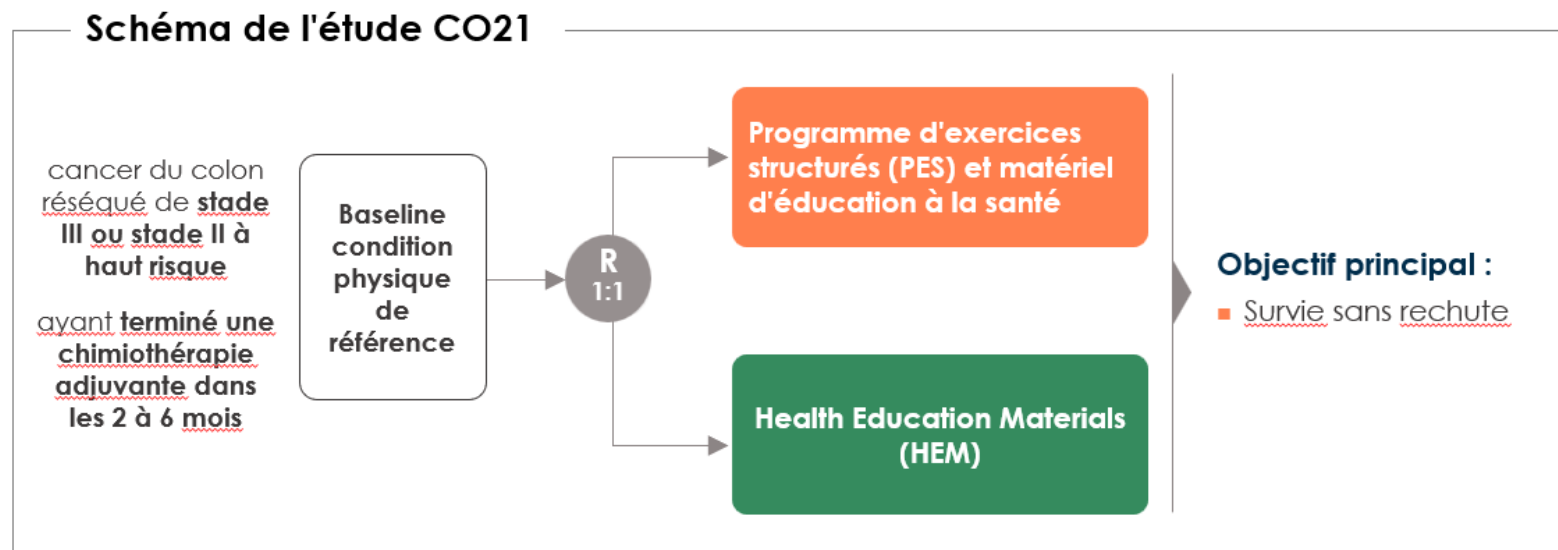
# TNCD 2025

- Pour les cancers coliques dMMR/MSI sans traitement néo-adjuvant par immunothérapie, la combinaison FOLFOX 6 mois plus atézolizumab 12 mois doit être discutée au cas par cas en RCP (absence d'AMM et de remboursement) (*niveau de la recommandation : grade B*).



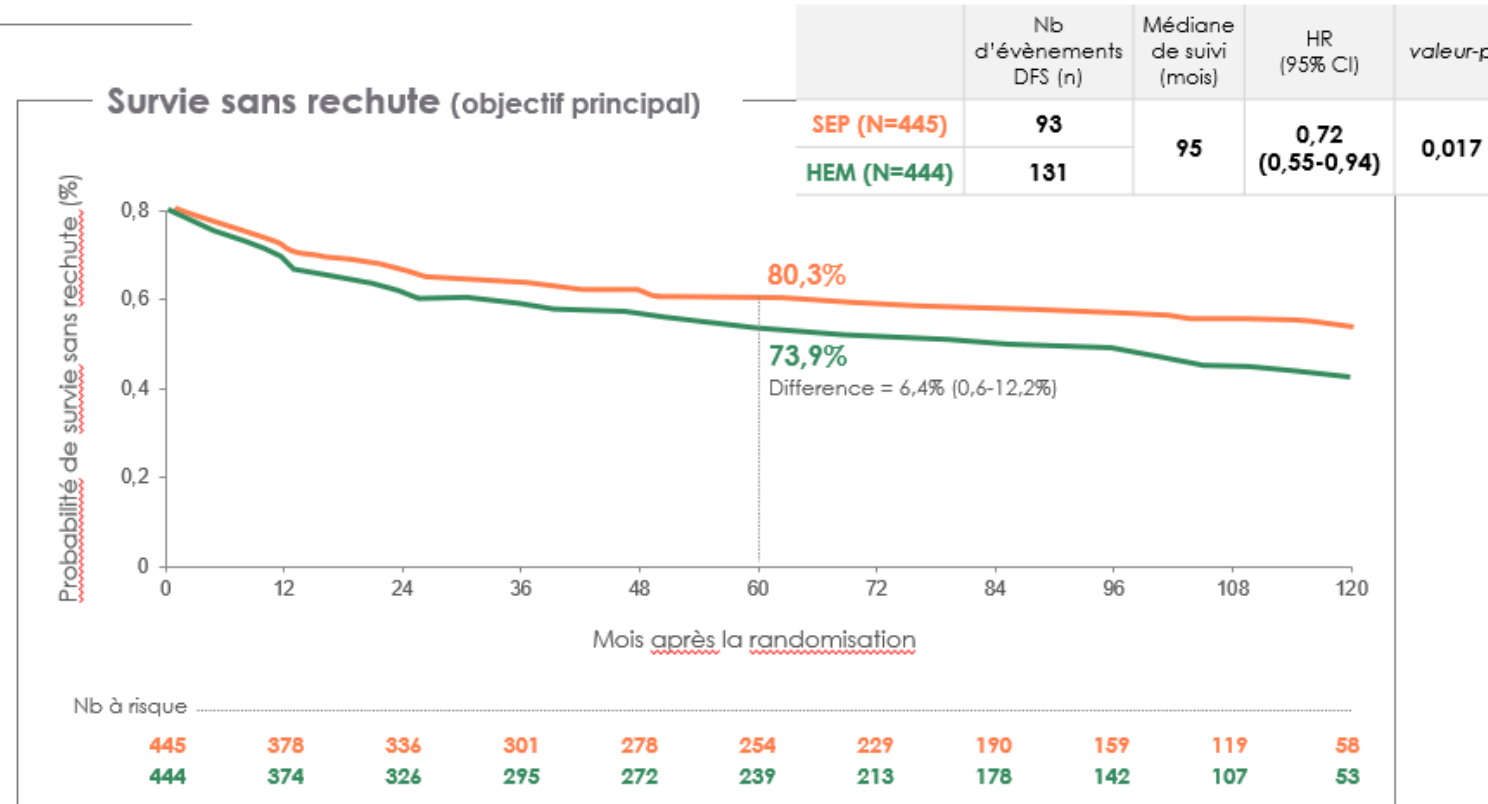
# CHALLENGE – Activité physique adaptée

- Etude de phase III sur l'impact d'un programme d'activité physique sur la survie sans maladie chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III.

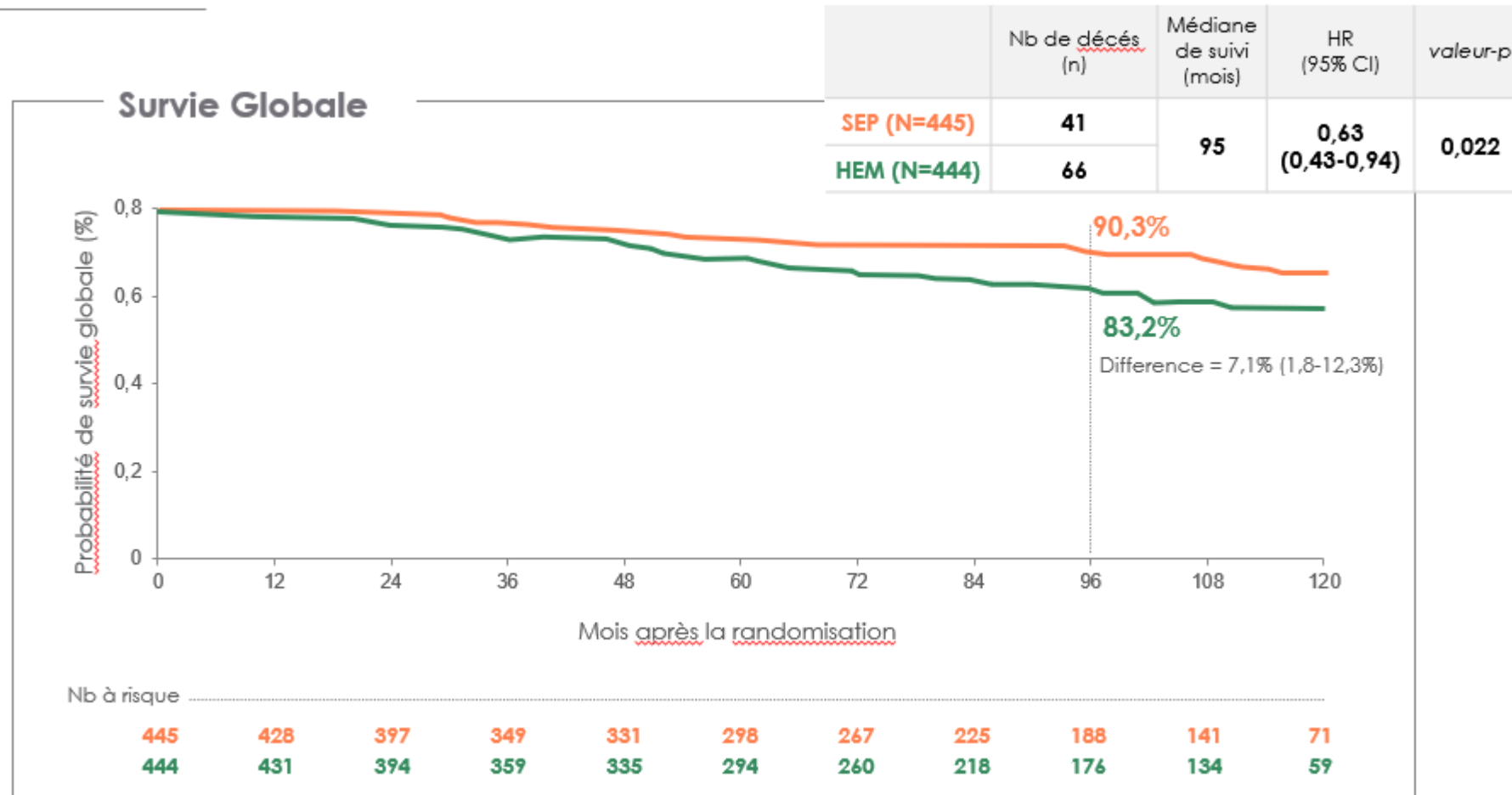


- 889 patients – 55 sites
- 90% stades III

# CHALLENGE – Activité physique adaptée



# CHALLENGE – Activité physique adaptée



# CHALLENGE – Activité physique adaptée

- Intérêt démontré de l'activité physique post cancer
- Applicabilité ?
- Accessibilité ?

# TNCD 2025

**Stade III** : (*figure 9 et tableau 4*)

## REFERENCES

- **Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX6m** (en remplacement du schéma FOLFOX4 - *accord d'expert*) ou CAPOX commencée si possible avant le 42<sup>ème</sup> jour post-opératoire (*niveau de la recommandation : grade A*).
- La pratique d'une activité physique d'intensité modérée, adaptée à la condition du patient et encadrée doit être prescrite (*niveau de la recommandation : grade A*).

# ASCO 2025

## **BREAKWATER Trial Results:**

New Standard for BRAF V600E Metastatic  
Colorectal Cancer at ASCO 2025

# BREAKWATER - Cancer colo-rectal métastatique BRAF V600E

- BRAF V600E  
8 à 12 % des cancer colorectaux métastatiques  
Mauvais pronostic

**Essai BEACON** *Kopetz et al, NEJM 2019*

ENCORAFENIB CETUXIMAB validé en **2<sup>ème</sup> ligne**

*Survie globale : **9,3** (8,0-11,3) vs **5,9** (5,1-7,1), HR : **0,61** (0,48-0,77)*

*Survie sans progression : **4,3** (4,1-5,4) vs **1,5** (1,5-1,9), HR : **0,44** (0,35-0,55)*

*Taux de réponse : **20% vs 2%** ( $p < 0,0001$ )*

Standard thérapeutique actuel en **1<sup>ère</sup> ligne** : bi ou tri CT-bevacizumab

# BREAKWATER - Cancer colo-rectal métastatique BRAF V600E

Première ligne par Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX

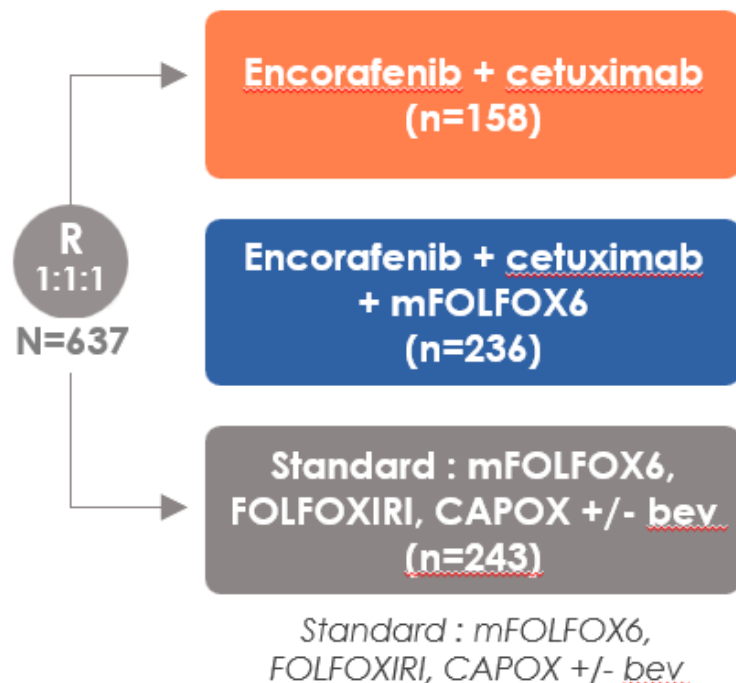
Etude randomisée multicentrique internationale de phase III (NCT04607421)

## Critères d'inclusion

- âge ≥ 16 ans
- Patients naïfs de traitement L1
- Maladie mesurable
- Détermination de BRAF V600E muté en local ou centralisé
- ECOG PS 0 ou 1
- Fonctions hématologique, rénale et hépatique compatibles

## Critères d'exclusion

- Traitement préalable par anti-BRAF ou anti-EGFR
- Métastases cérébrales symptomatiques
- dMMR/MSI éligibles à une immunothérapie
- Mutation RAS



## Double critère de jugement principal :

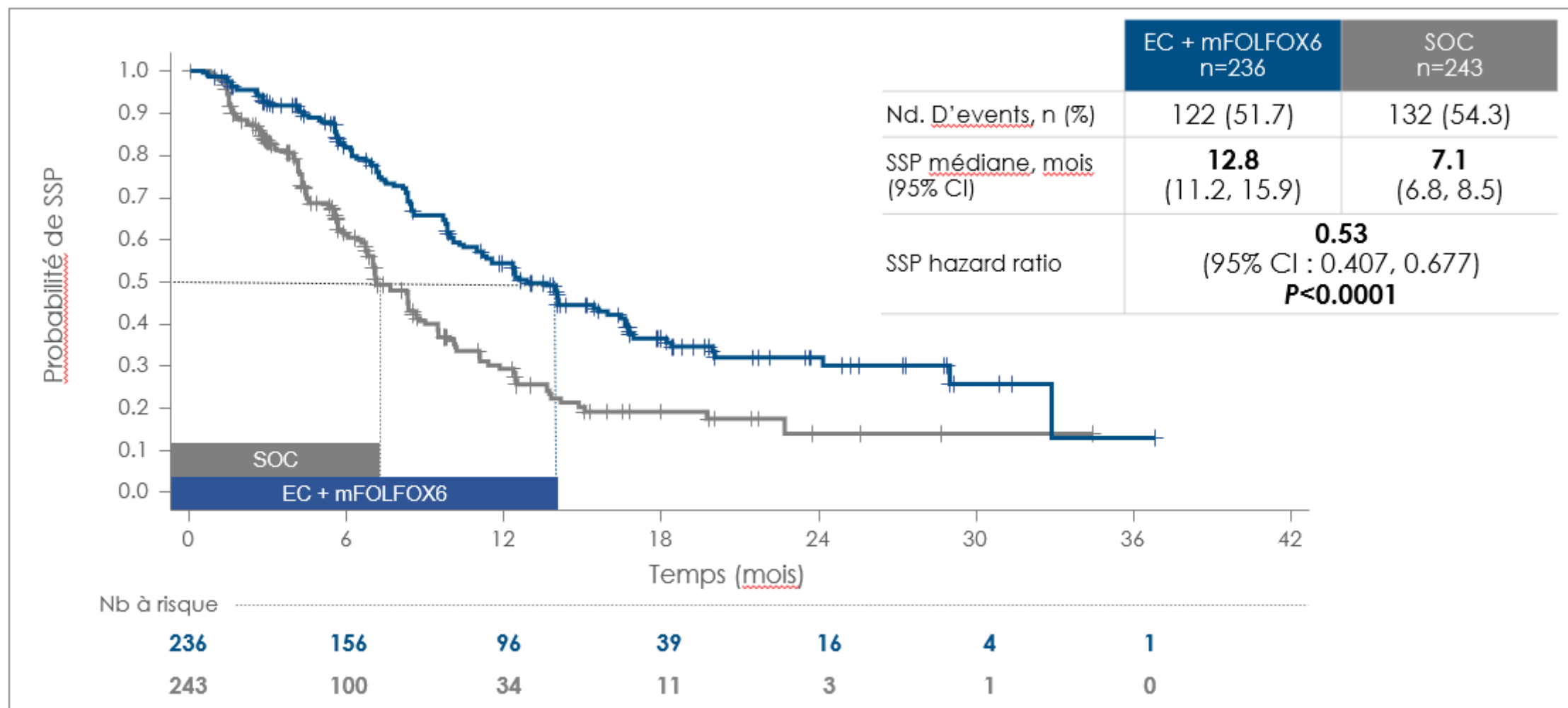
- SSP et taux de RO (EC + mFOLFOX6 vs SOC)

## Critère de jugement secondaire :

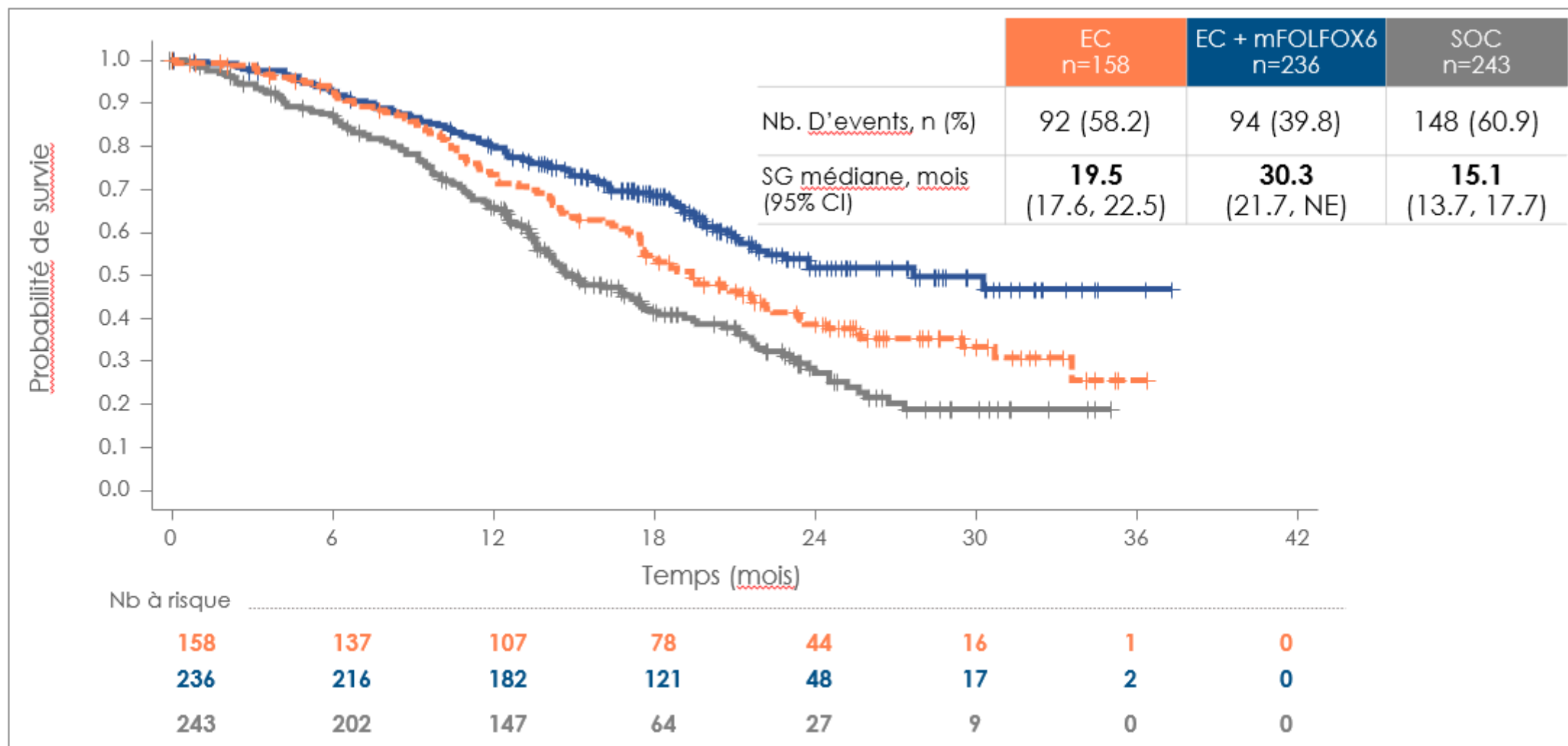
- SG (EC + mFOLFOX6 vs SOC)



# BREAKWATER– données de PFS



# BREAKWATER – survie globale



- E. Elez et al., ASCO® 2025, Abs #LBA3500

# EC + mFOLFOX6

# SOC

# EC

Grade 1/2

Grade 3/4

Grade 1/2

Grade 3/4

Grade 1/2

Grade 3/4

Nausée

3%

51%

46%

4%

Anemia

15%

31%

21%

4%

Diarrhée

1%

41%

46%

5%

Perte d'appétit

2%

35%

26%

1%

Vomissements

4%

32%

20%

2%

Diminution du nombre de neutrophiles

19%

15%

12%

17%

Arthralgie

3%

29%

5%

<1%

Rash

1%

29%

4%

Asthénie

5%

24%

14%

1%

Pyrexie

2%

27%

15%

<1%

Constipation

<1%

27%

22%

<1%

Neuropathie sensorielle périphérique

7%

20%

20%

4%

Neuropathie périphérique

7%

19%

20%

4%

Fatigue

3%

24%

24%

4%

75

50

25

0

25

50

75

% de patients

- E. Elez et al., ASCO® 2025, Abs #LBA3500

# TNCD 2025 – cancer colorectal métastatique

- **Les cancers du côlon gauche**
  - **RAS/BRAF WT** doivent être traités par un doublet associé à un antiEGFR (panitumumab ou cétuximab) (*recommandation : grade A*).
  - **RAS muté et pMMR/MSS** on privilégiera un doublet/triplet + bévacizumab (*recommandation : grade A*)
  - **BRAF muté et pMMR/MSS** on privilégiera un traitement par encorafenib + cetuximab + FOLFOX (*recommandation : grade A*)
- Option LV5FU2 + encorafenib + cetuximab ou encorafenib + cetuximab sans chimiothérapie en cas d'état général dégradé ou FOLFIRI + encorafenib + cetuximab si contre-indication à l'oxaliplatine (*avis d'experts*)
- **Les cancers du côlon droit**
  - **et/ou RAS mutés et pMMR/MSS** doivent être traités préférentiellement par un doublet/triplet + bévacizumab (*recommandation : grade A*)
  - **BRAF mutés et pMMR/MSS** doivent être traités préférentiellement par encorafenib + cetuximab + FOLFOX (*recommandation : grade A*)
- Option LV5FU2 + encorafenib + cetuximab ou encorafenib + cetuximab sans chimiothérapie en cas d'état général dégradé ou FOLFIRI + encorafenib + cetuximab si contre-indication à l'oxaliplatine (*avis d'experts*)





**Table 1 | Baseline demographics and disease characteristics**

	EC+mFOLFOX6 (n=236)	SOC (n=243)	Total (n=479)
Median age (range), years	60.0 (24–81)	62.0 (28–84)	61.0 (24–84)
Male, n (%)	123 (52.1)	119 (49.0)	242 (50.5)
Female, n (%)	113 (47.9)	124 (51.0)	237 (49.5)
<b>Race, n (%)</b>			
White	141 (59.7)	144 (59.3)	285 (59.5)
Asian	88 (37.3)	91 (37.4)	179 (37.4)
Multiracial	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Black or African American	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Not reported	7 (3.0)	5 (2.1)	12 (2.5)
<b>Body site, n (%)</b>			
Colon	191 (80.9)	192 (79.0)	383 (80.0)
Rectum	24 (10.2)	27 (11.1)	51 (10.6)
Cecum	21 (8.9)	24 (9.9)	45 (9.4)
<b>Side of tumor, n (%)</b>			
Left	89 (37.7)	98 (40.3)	187 (39.0)
Right	147 (62.3)	145 (59.7)	292 (61.0)
<b>Stage at initial diagnosis, n (%)</b>			
I	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (1.0)
II	13 (5.5)	10 (4.1)	23 (4.8)
III	37 (15.7)	43 (17.7)	80 (16.7)
IV	183 (77.5)	188 (77.4)	371 (77.5)

<b>Primary tumor resection, n (%)</b>			
Complete	116 (49.2)	105 (43.2)	221 (46.1)
Partial	14 (5.9)	13 (5.3)	27 (5.6)
None	106 (44.9)	125 (51.4)	231 (48.2)
<b>No. of organs involved, n (%)<sup>a</sup></b>			
≤2	122 (51.7)	129 (53.1)	251 (52.4)
≥3	114 (48.3)	114 (46.9)	228 (47.6)
Liver metastases, n (%) <sup>a</sup>	144 (61.0)	156 (64.2)	300 (62.6)
<b>Eastern Cooperative Oncology Group performance status, n (%)</b>			
0	129 (54.7)	131 (53.9)	260 (54.3)
1	103 (43.6)	98 (40.3)	201 (42.0)
Missing	4 (1.7)	14 (5.8)	18 (3.8)
<b>Central BRAF V600E status (tumor tissue), n (%)</b>			
Detected	226 (95.8)	224 (92.2)	450 (93.9)
Indeterminate	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Not detected	4 (1.7)	2 (0.8)	6 (1.3)
Not available	6 (2.5)	16 (6.6)	22 (4.6)
<b>Local microsatellite instability/mismatch repair deficiency status, n (%)</b>			
High microsatellite instability/mismatch repair deficiency	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Microsatellite stable/proficient mismatch repair	229 (97.0)	227 (93.4)	456 (95.2)
Not available	6 (2.5)	16 (6.6)	22 (4.6)

- E. Elez et al., ASCO® 2025, Abs #LBA3500

# OS en sous groupe

Sous-groupe		Nbr d'événements/nbr de pts			Hazard ratio (95% CI)
		EC + mFOLFOX6	SOC		
<b>Ts patients</b>	<b>Stratifié</b>	94/236	148/243		0.49 (0.38, 0.63)
	<b>Non stratifié</b>	94/236	148/243		0.48 (0.37, 0.62)
<b>Age</b>	<65 ans	56/150	85/139		0.44 (0.31, 0.62)
	≥65 ans	38/86	63/104		0.54 (0.36, 0.82)
<b>Sexe</b>	Homme	54/123	71/119		0.59 (0.42, 0.85)
	Femme	40/113	77/124		0.38 (0.26, 0.56)
<b>ECOG PS at baseline</b>	0	42/131	76/136		0.42 (0.29, 0.62)
	1	52/105	72/107		0.54 (0.38, 0.77)
<b>Nbr d'organes touchés au départ selon le BICR</b>	≤2	32/119	66/127		0.39 (0.25, 0.59)
	≥3	62/117	82/116		0.52 (0.38, 0.73)
<b>Côté de la tumeur</b>	Gauche	38/90	62/98		0.49 (0.32, 0.72)
	Droit	56/146	86/145		0.49 (0.35, 0.68)
<b>Métastases hépatiques à l'inclusion selon le BICR</b>	Oui	73/147	104/160		0.58 (0.43, 0.78)
	Non	21/89	44/83		0.31 (0.18, 0.52)



# Toxicité

Sous-groupe		Nbr d'événements/nbr de pts			Hazard ratio (95% CI)
		EC + mFOLFOX6	SOC		
Ts patients	Stratifié	94/236	148/243		0.49 (0.38, 0.63)
	Non stratifié	94/236	148/243		0.48 (0.37, 0.62)
Age	<65 ans	56/150	85/139		0.44 (0.31, 0.62)
	≥65 ans	38/86	63/104		0.54 (0.36, 0.82)
Sexe	Homme	54/123	71/119		0.59 (0.42, 0.85)
	Femme	40/113	77/124		0.38 (0.26, 0.56)
ECOG PS at baseline	0	42/131	76/136		0.42 (0.29, 0.62)
	1	52/105	72/107		0.54 (0.38, 0.77)
Nbr d'organes touchés au départ selon le BICR	≤2	32/119	66/127		0.39 (0.25, 0.59)
	≥3	62/117	82/116		0.52 (0.38, 0.73)
Côté de la tumeur	Gauche	38/90	62/98		0.49 (0.32, 0.72)
	Droit	56/146	86/145		0.49 (0.35, 0.68)
Métastases hépatiques à l'inclusion selon le BICR	Oui	73/147	104/160		0.58 (0.43, 0.78)
	Non	21/89	44/83		0.31 (0.18, 0.52)