



Actualité en oncologie digestive



11/06/2024

Palais de la Bourse

Simon Pernot, Institut Bergonié

4^E POST-ASCO EN NOUVELLE-AQUITAINE : LES SCOOPS DE L'ASCO 2024



Liens d'intérêts

Servier

Sanofi

Bayer

Amgen

Merck

Pierre Fabre

Astrazeneca

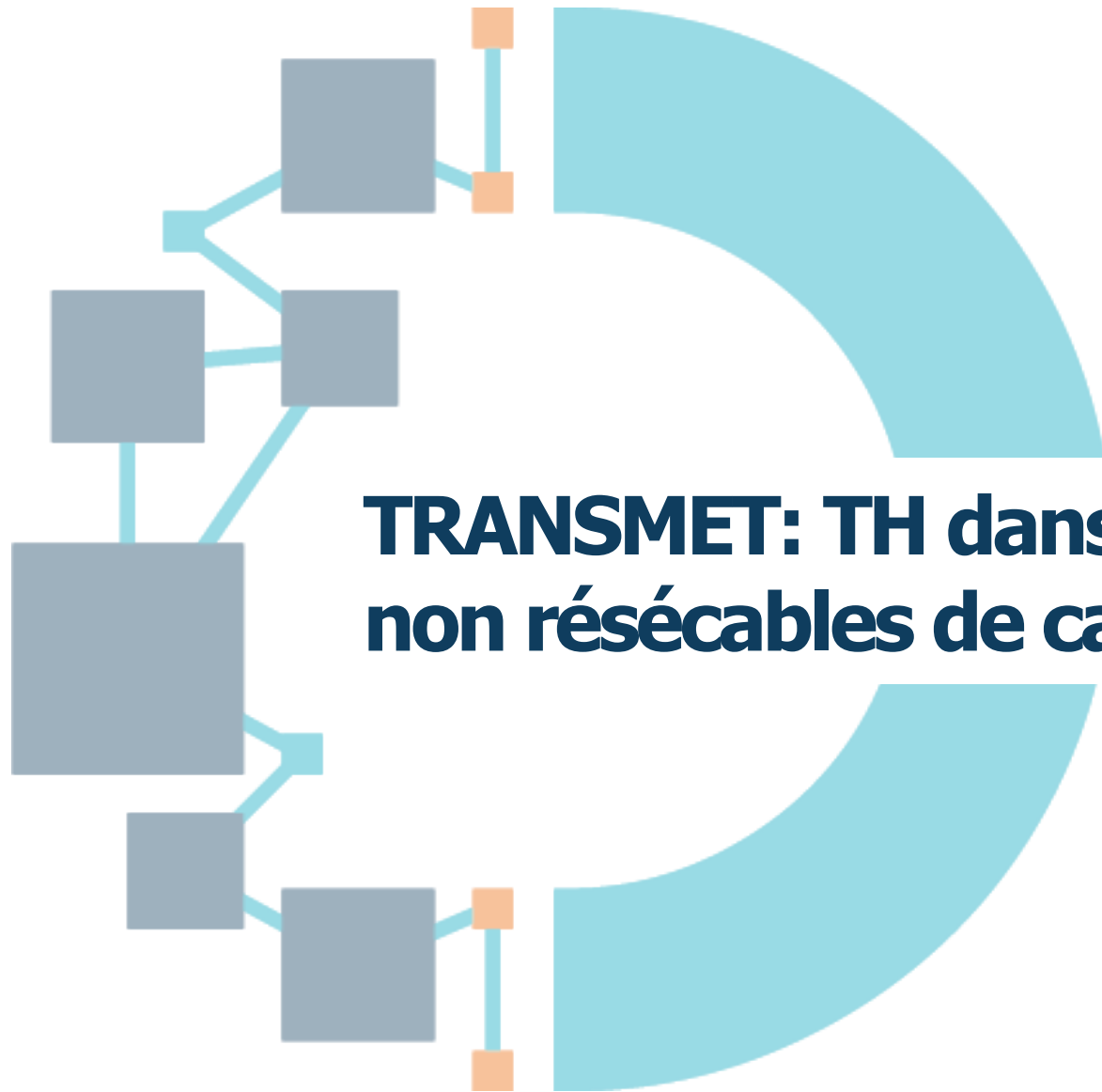
MSD

BMS

Takeda

**Abstract #3500 :
Liver Transplantation and
Chemotherapy versus
Chemotherapy alone in patients
with definitively unresectable
colorectal liver metastases : results
from a prospective, multicentre,
randomised trial (TransMet)**





TRANSMET: TH dans les métastases hépatiques non résécables de cancer colorectal



- Pour les patients atteints de MH non résécables de CCR la CT est considérée comme le standard de tt avec un taux de SG à 5 ans inférieur à 10%.
- Quel rôle pour la Transplantation Hépatique (TH) chez patients sélectionnés après une bonne réponse à la CT?
 - ▶ Phase II 21 patients avec TH pour MH non résécables de CCR
=> SG 5 ans: 60 % (Hagness M et al., Ann Surg 2013) .
 - ▶ Survie obtenue par attitude thérapeutique agressive (Hagness M, Ann Surg Oncol 2014)

TRANSMET

Design de l'étude

Critères d'inclusion

- ≤ 65 ans
- PS ECOG 0-1
- Caractère non résecable des MH confirmé par experts
- Résection de la tumeur primitive
- Pas de maladie extra-hépatique
- RP ou SD sous chimiothérapie: ≥ 3 mois, ≤ 3 lignes
- BRAF non muté
- ACE < 80 ng/ml ou baisse de 50% par rapport à la baseline
- Plaquettes > 80.000 et GB > 2500

Validation
Par comité
Experts
multidisciplinaire

R
1:1

TH
(mise sur liste d'attente
TH dans les 2 mois post CT)

Poursuite CT

Objectif primaire :

- SG 5 ans

Objectifs secondaires :

- SG 3 ans
- SSM 3 et 5 ans
- SSP 3 et 5 ans
- Tx rechute 3 et 5 ans

**Hypothèse statistique : 40% différence sur la SG 5 ans entre TH et CT (SG attendue: 50%) vs CT (10%)
50 événements attendus, log-rank bilatéral, puissance 90%, risque alpha 0.05**

TRANSMET

Caractéristiques patients

	TH + CT (n=47)	CT (n=47)
Age (ans)	52 (47, 59)	55 (47, 59)
Sexe , n (%)		
M	27 (57%)	28 (60%)
F	20 (43%)	19 (40%)
Primitif colique droit , n (%)	7 (15%)	7 (15%)
RAS mutation , n (%)	11 (23%)	12 (26%)
Nbre de nodules au diagnostic (Median IQR)	20 (14, 25)	20 (12, 25)
< 10	5 (11%)	7 (15%)
Entre 10 et 20	19 (40%)	18 (38%)
> 20	23 (49%)	22 (47%)
Diamètre tum (mm) au diagnostic (Median IQR)	55 (43, 76)	50 (27, 83)
Synchrone (0-1 Mois)	47 (100%)	45 (96%)
ACE (ng/mL) au diagnostic	305 (32, 762)	81 (20, 530)
CA 19-9 (U/mL) au diagnostic	96 (19.7, 800)	193.0 (20.9, 1949)
Score Fong > 2	42 (89%)	42 (89%)

TRANSMET

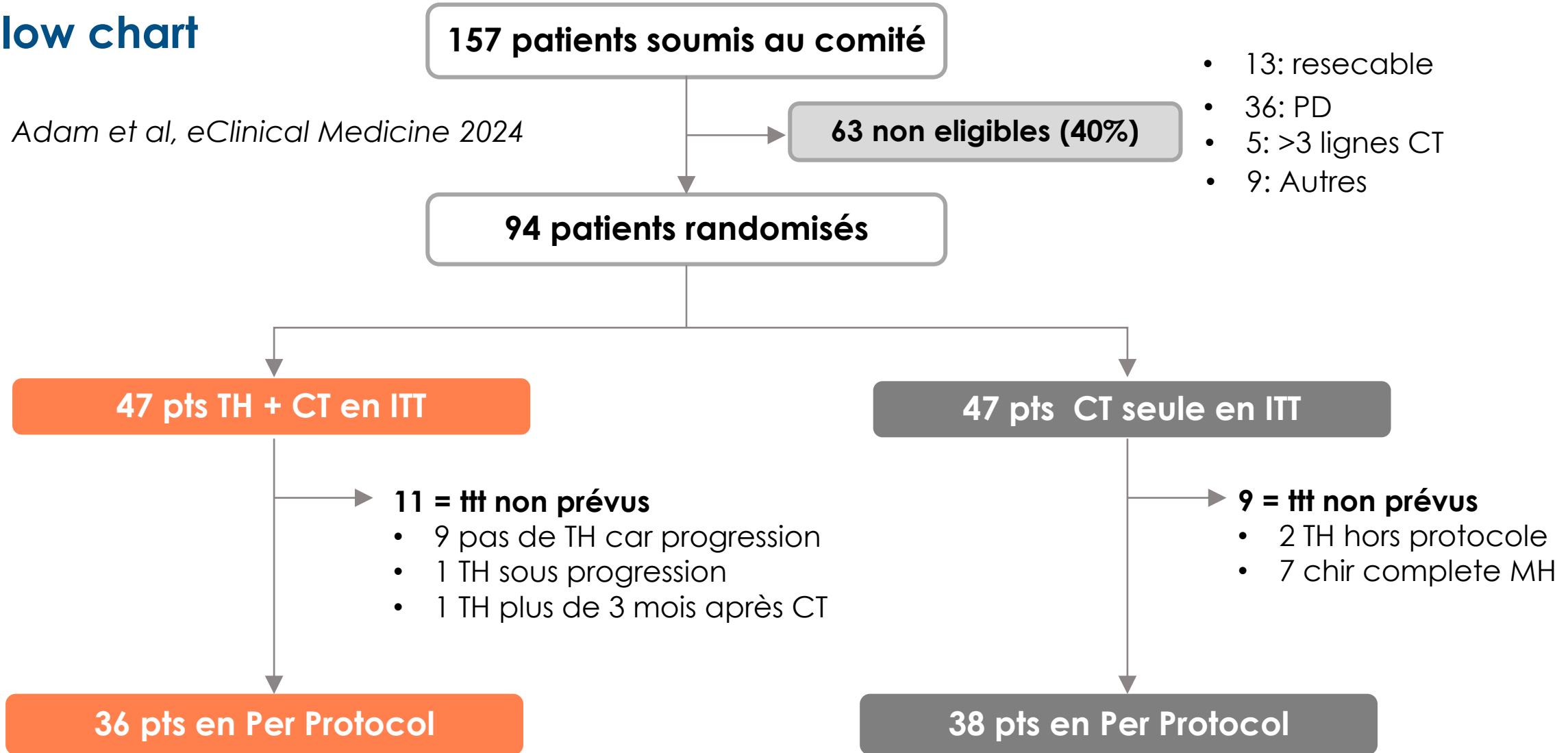
Caractéristiques patients à la randomisation

	TH + CT (n=47)	CT (n=47)
Type de CT		
5-FU seul	7 (15%)	1 (2%)
Oxaliplatine-based	12 (26%)	11 (23%)
Irinotecan-based	20 (43%)	27 (57%)
Triplet	8 (17%)	8 (17%)
Thérapies ciblées		
None	2 (4%)	4 (9%)
Anti-VEGF	17 (36%)	16 (34%)
Anti-EGFR	28 (60%)	27 (57%)
Nombre de lignes		
1	18 (38%)	23 (49%)
2	21 (45%)	17 (36%)
3	8 (17%)	7 (15%)
Nombre de cycles (Median (IQR))	21.0 (18.0, 29.0)	17.0 (12.0, 24.0)
Réponse Tumorale		
RP	26 (55%)	21 (45%)
SD	21 (45%)	26 (55%)
Délai chir primitif – randomisation (Mo)	16 (12 - 26)	13.5 (9 - 19)
Délai randomisation – TH (j)	51 (30 - 65)	-

TRANSMET

Flow chart

Adam et al, eClinical Medicine 2024



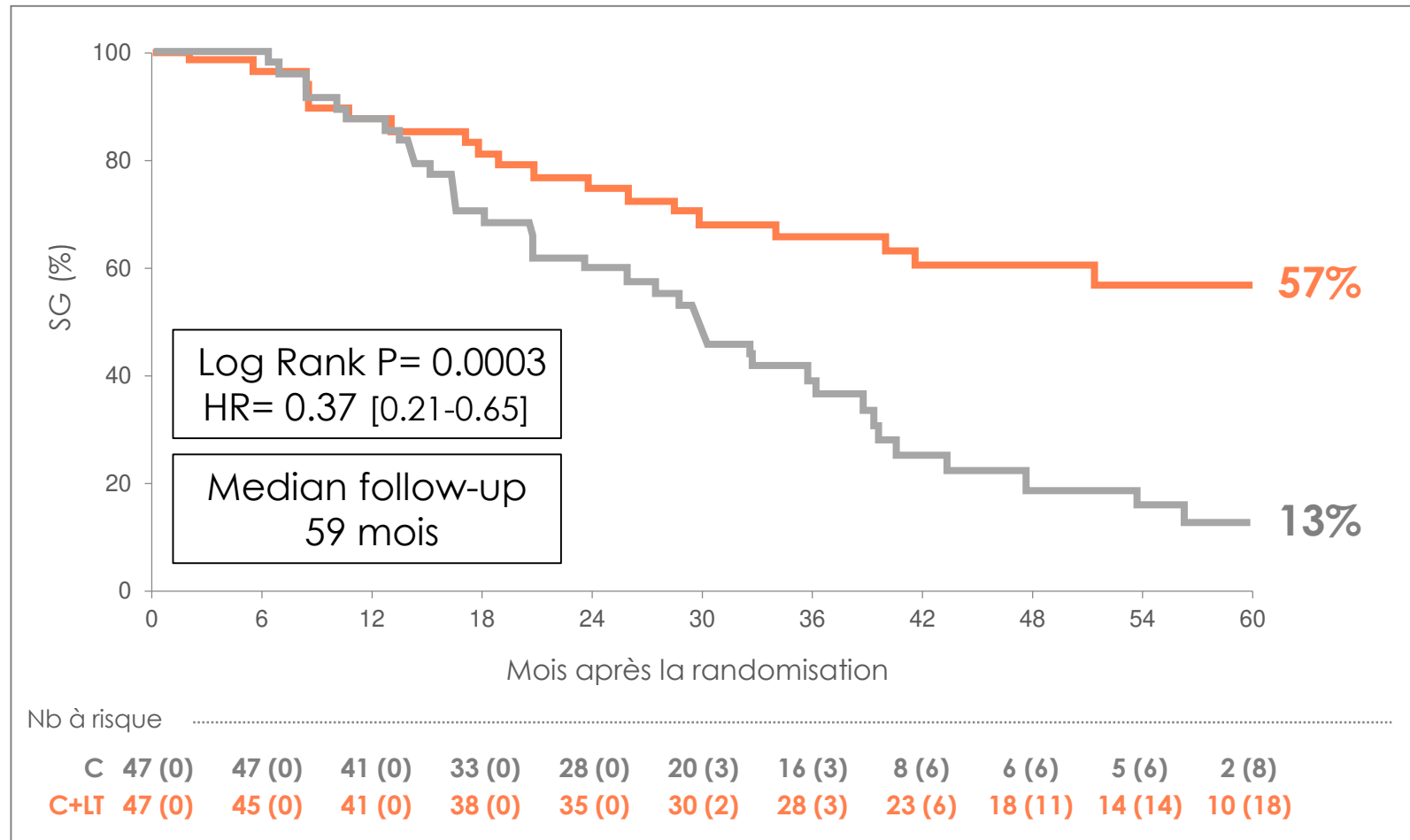
TRANSMET

Toxicités Per Protocol chez 24/36 (67%) bras TH+C vs 100% bras CT

	TH + CT (n=36)	CT (n=38)
Complications TH (\leq 3 mois)		
Severe complication	13 (34%)	
Retransplantation	3 (8%)	
Décès	1 (3%)	
Tox CT post randomisation		
Grade \geq III	8 (36%)	17 (47%)
Hémato	4 (17%)	6 (24%)
Dig	3 (14)	3 (11%)
Neuro	1 (5%)	3 (11%)
General	0 (0%)	2 (8%)
Rénale	0 (0%)	0 (0%)
Infectieux	0 (0%)	0 (0%)
Immune	0 (0%)	0 (0%)
Autres	3 (14%)	10 (37%)

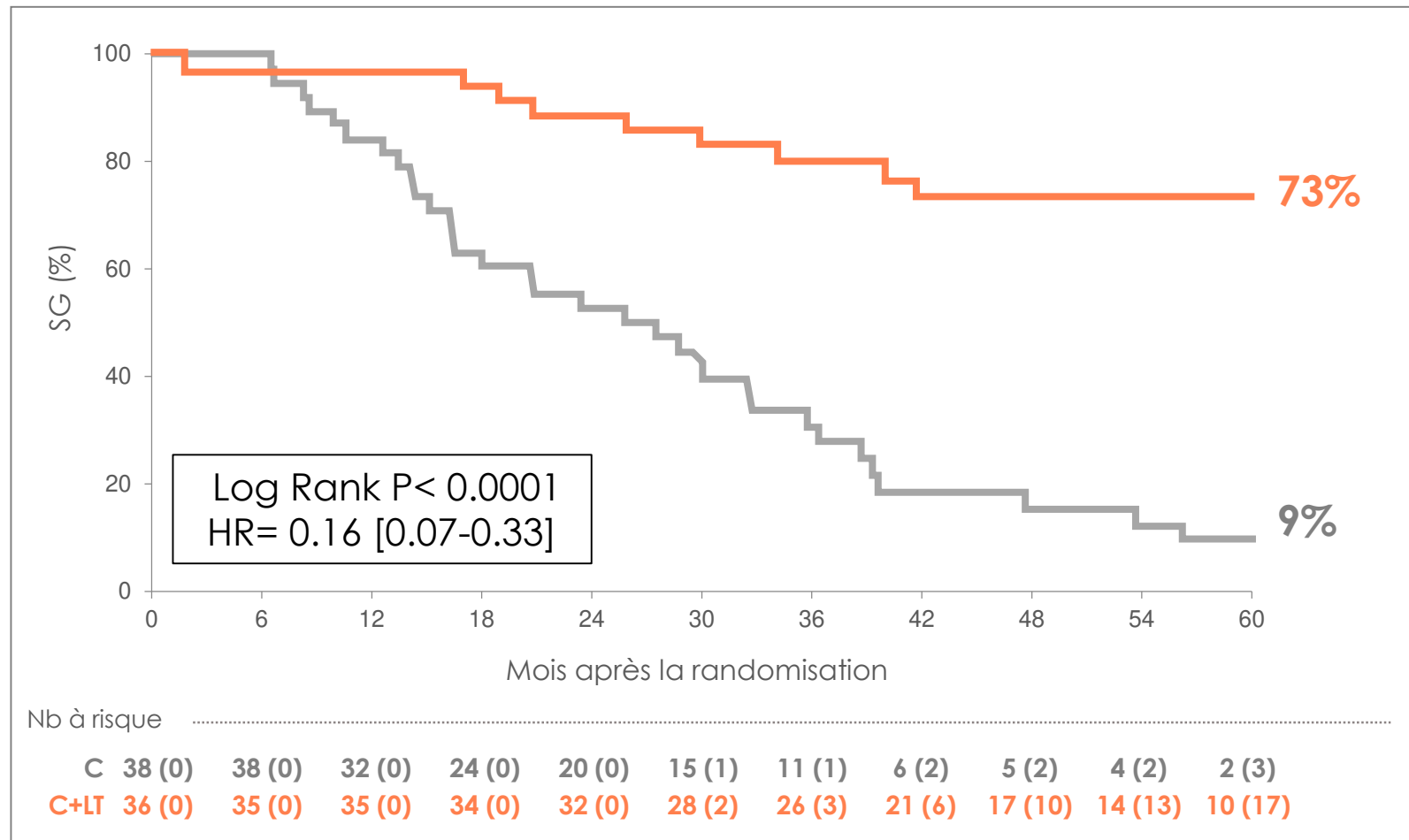
TRANSMET

Objectif principal: SG à 5 ans (ITT)



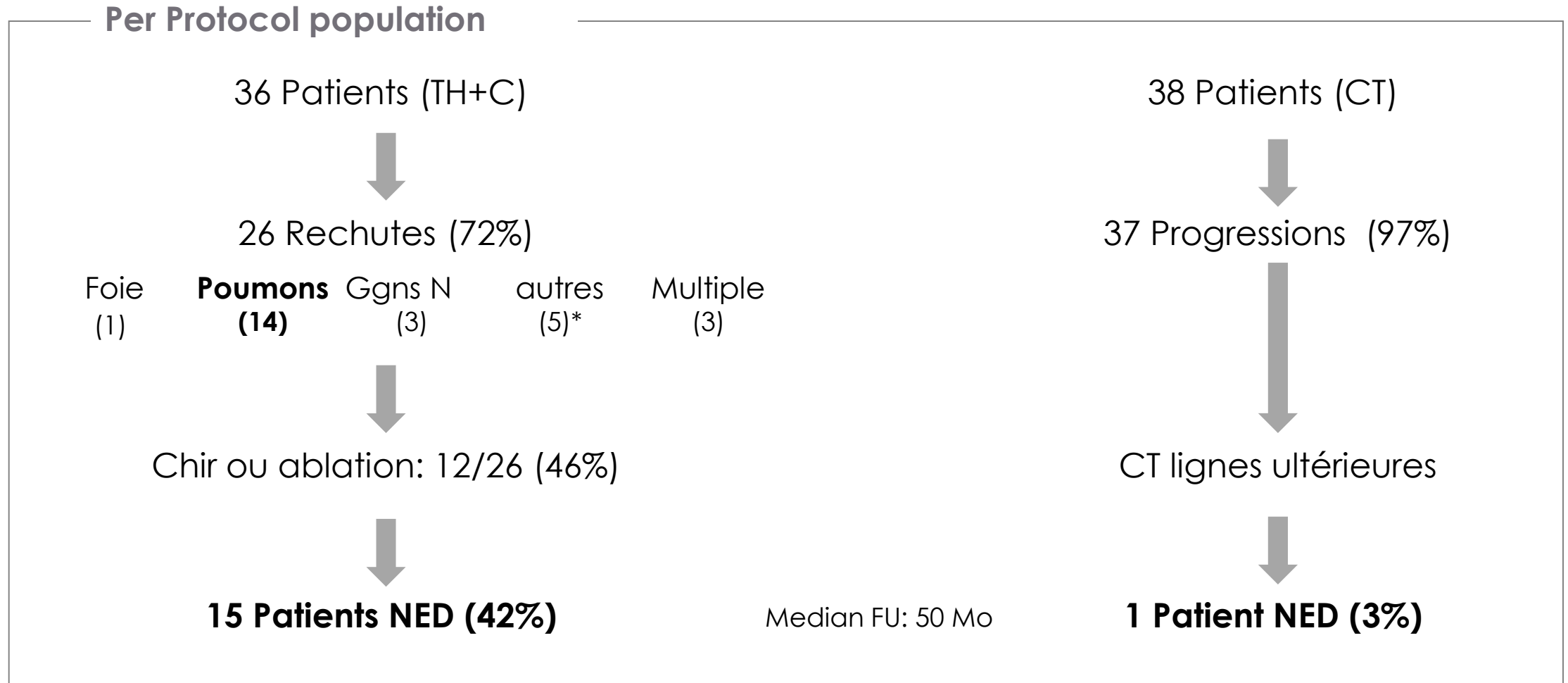
TRANSMET

Objectif principal: SG à 5 ans (per protocol)



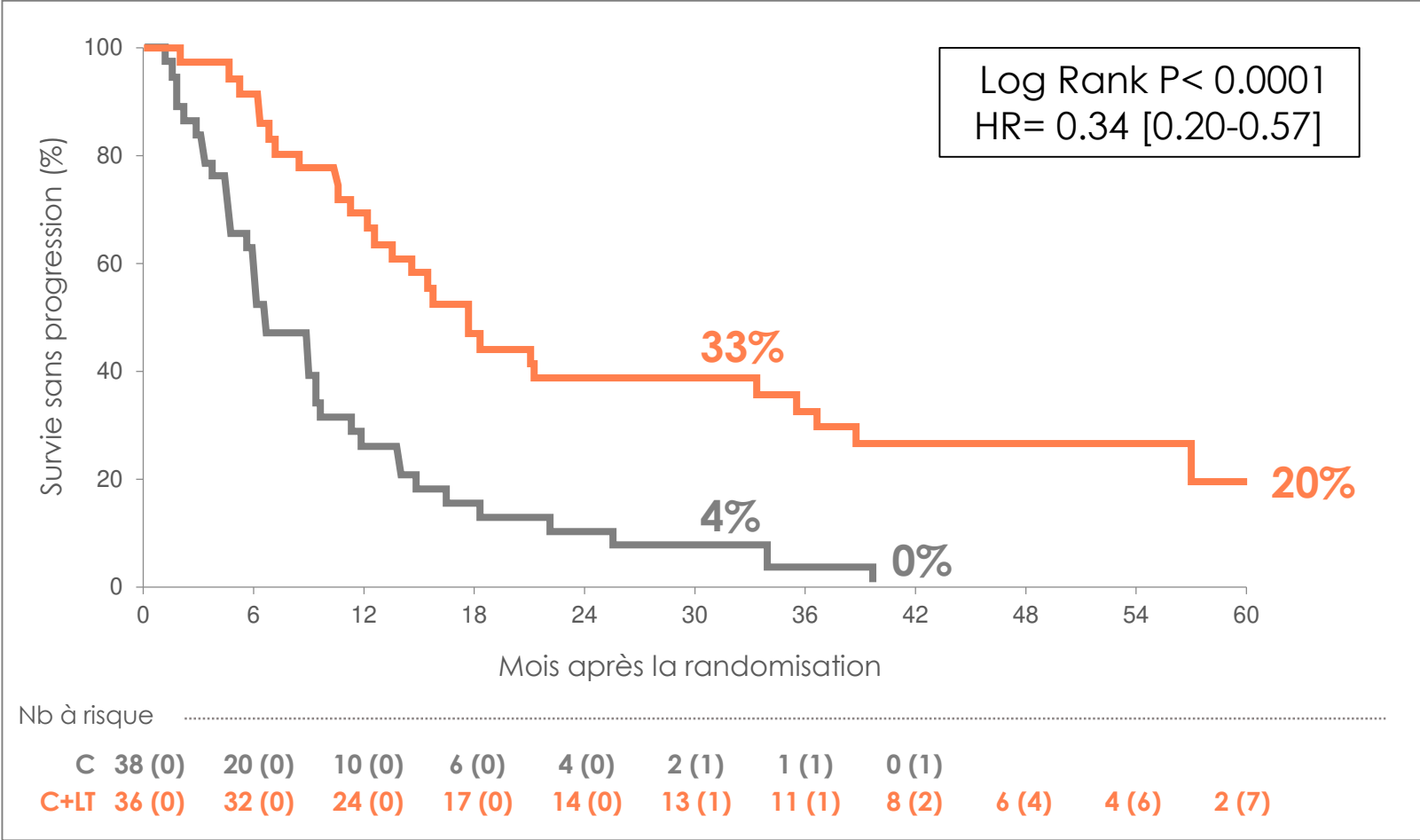
TRANSMET

Suivi per protocol



TRANSMET

PFS 3-5 ans en per protocole

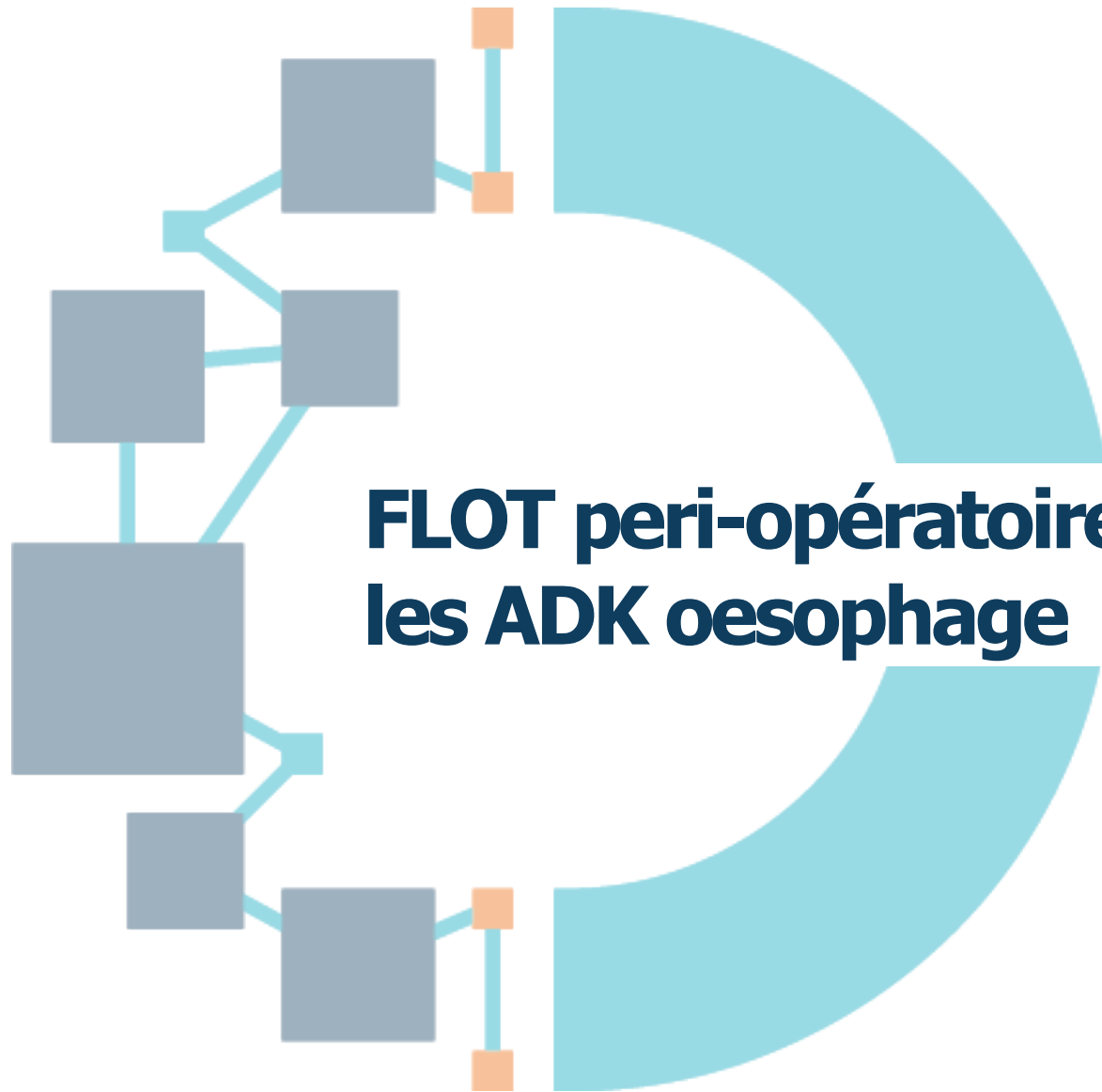


TRANSMET

Take Home Messages

- La TH associée à la CT améliore de façon majeure la SSP et la SG à 3 et 5 ans chez des patients atteints de MH non résecables de CCR réséqués
- **Ces résultats ont été obtenus par une sélection rigoureuse des patients candidats et une priorisation des greffons**
- **Dans cette indication même résultats de SG à 5 ans (73%) que dans les autres indications de TH**

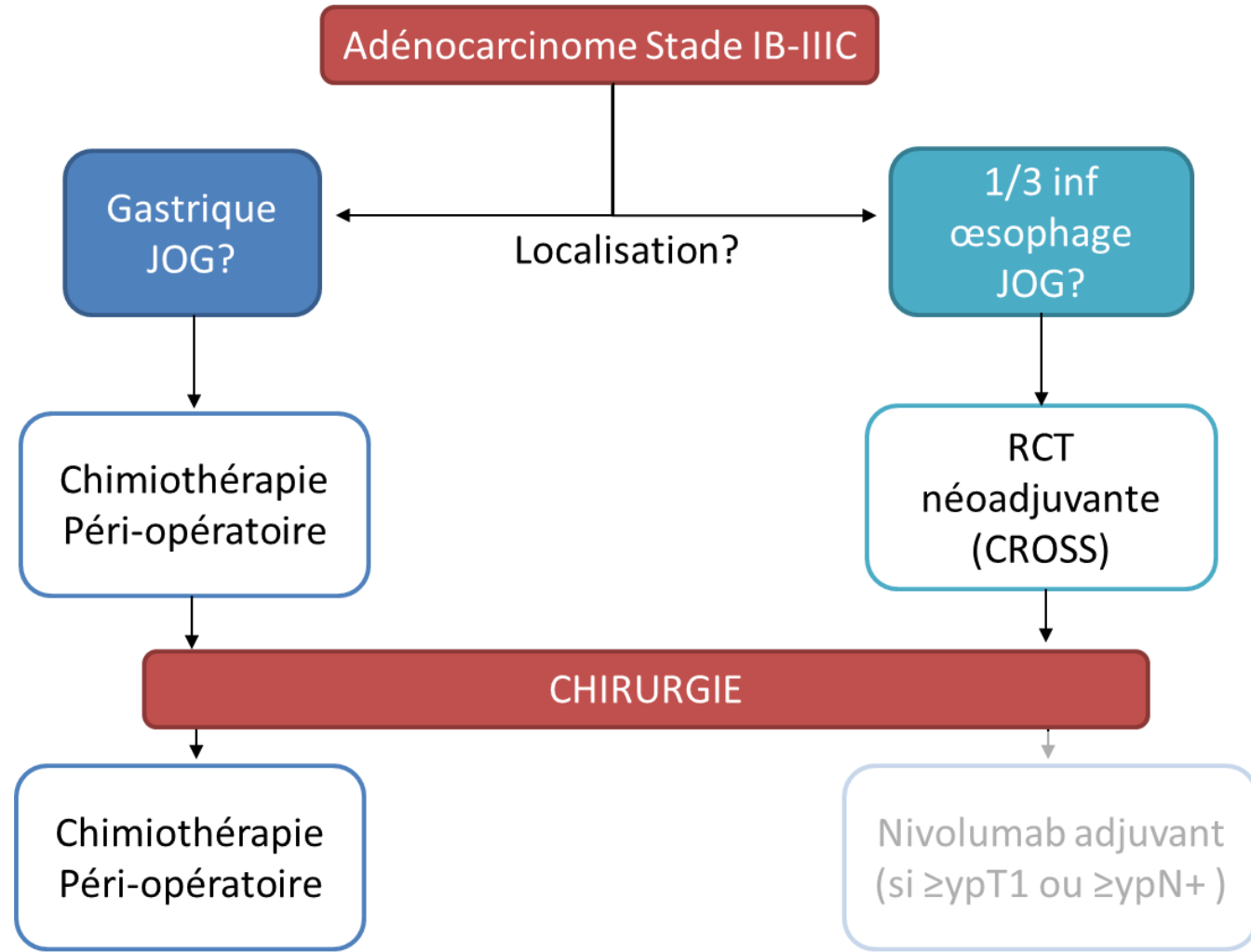
Nouvelle option thérapeutique pour des patients sélectionnés



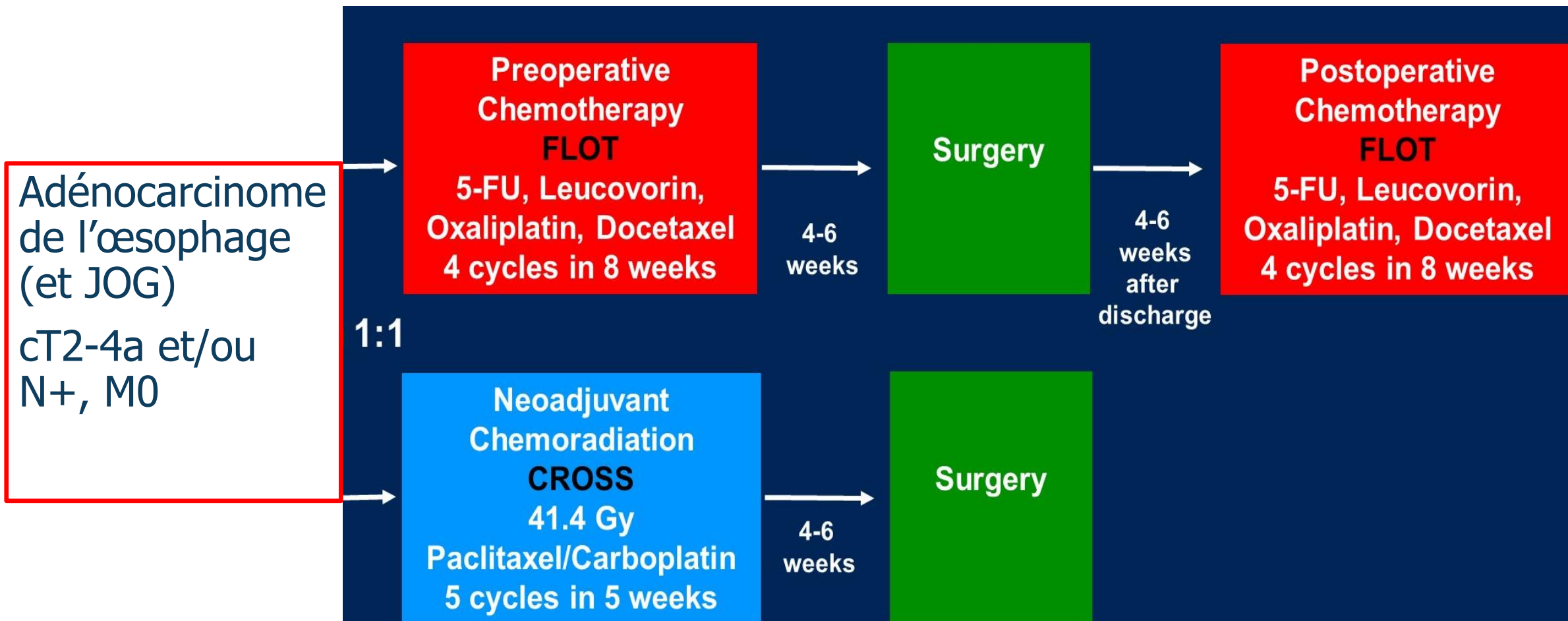
FLOT peri-opératoire vs RCT dans les ADK oesophage



Traitement multimodal des adénocarcinomes œsogastrique résécables: Que Choisir?



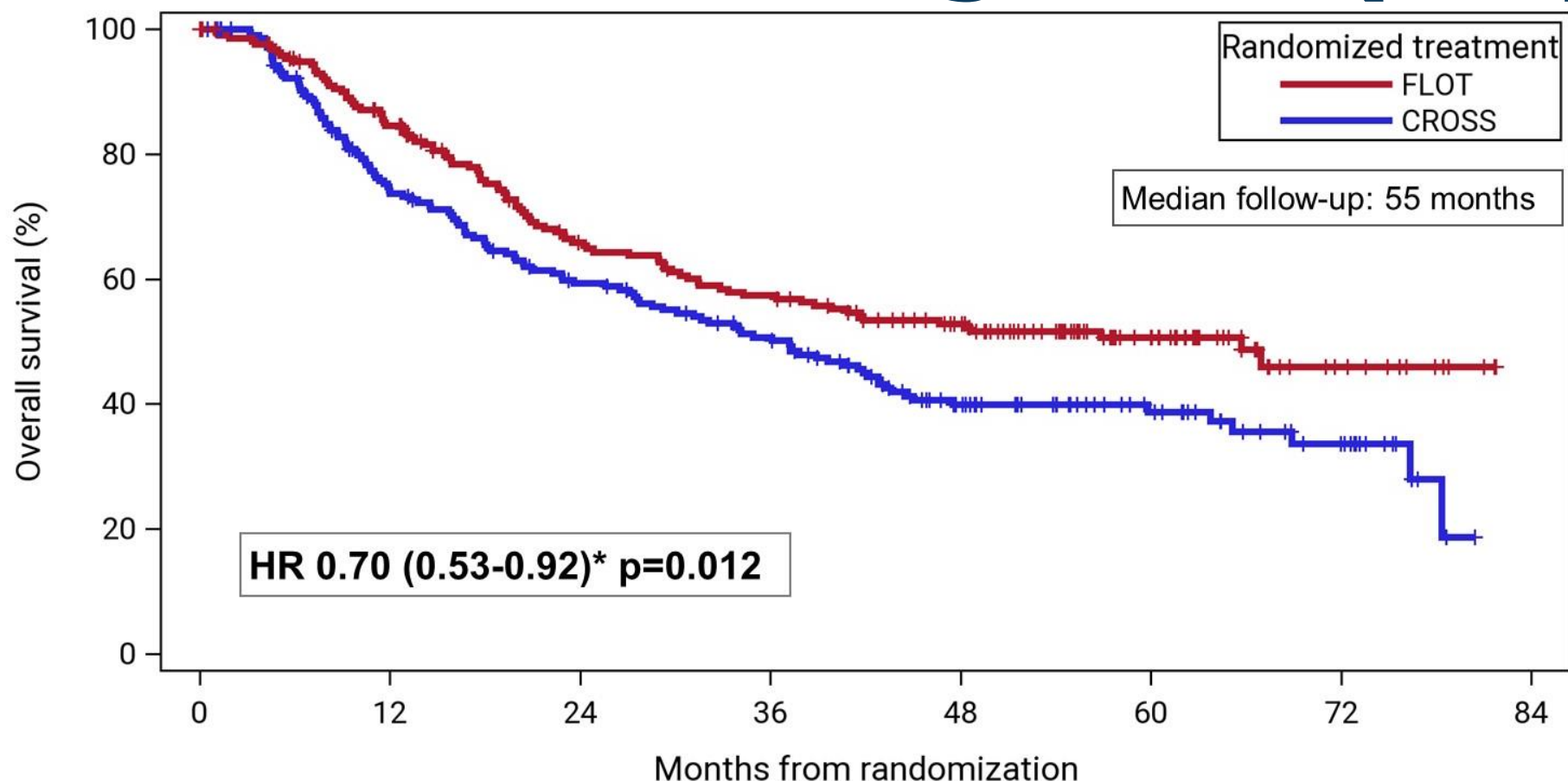
ESOPEC : design



ESOPEC : Patients

	FLOT Group	CROSS Group
N	221	217
Age mean (SD) in years	63.1 (8.6)	62.6 (9.8)
Sex male	89.1 %	89.4 %
ECOG		
> 0	26.7%	28.1%
Clinical T-stage		
cT1-2	19.5%	17.1%
cT3-4	79.1%	81.9%
Clinical N-stage		
cN0	22.2%	18.4%
cN+	77.8%	81.6%

ESOPEC : Survie globale (ITT)



FLOT	221	172	124	107	84	44	11	0
CROSS	217	146	113	92	54	32	15	0

	FLOT	CROSS
Events	97	121
Median OS time (months)	66 95% CI 36 – n.e	37 95% CI 28 – 43
3-year OS rate	57.4%	50.7%
5-year OS rate	50.6%	38.7%

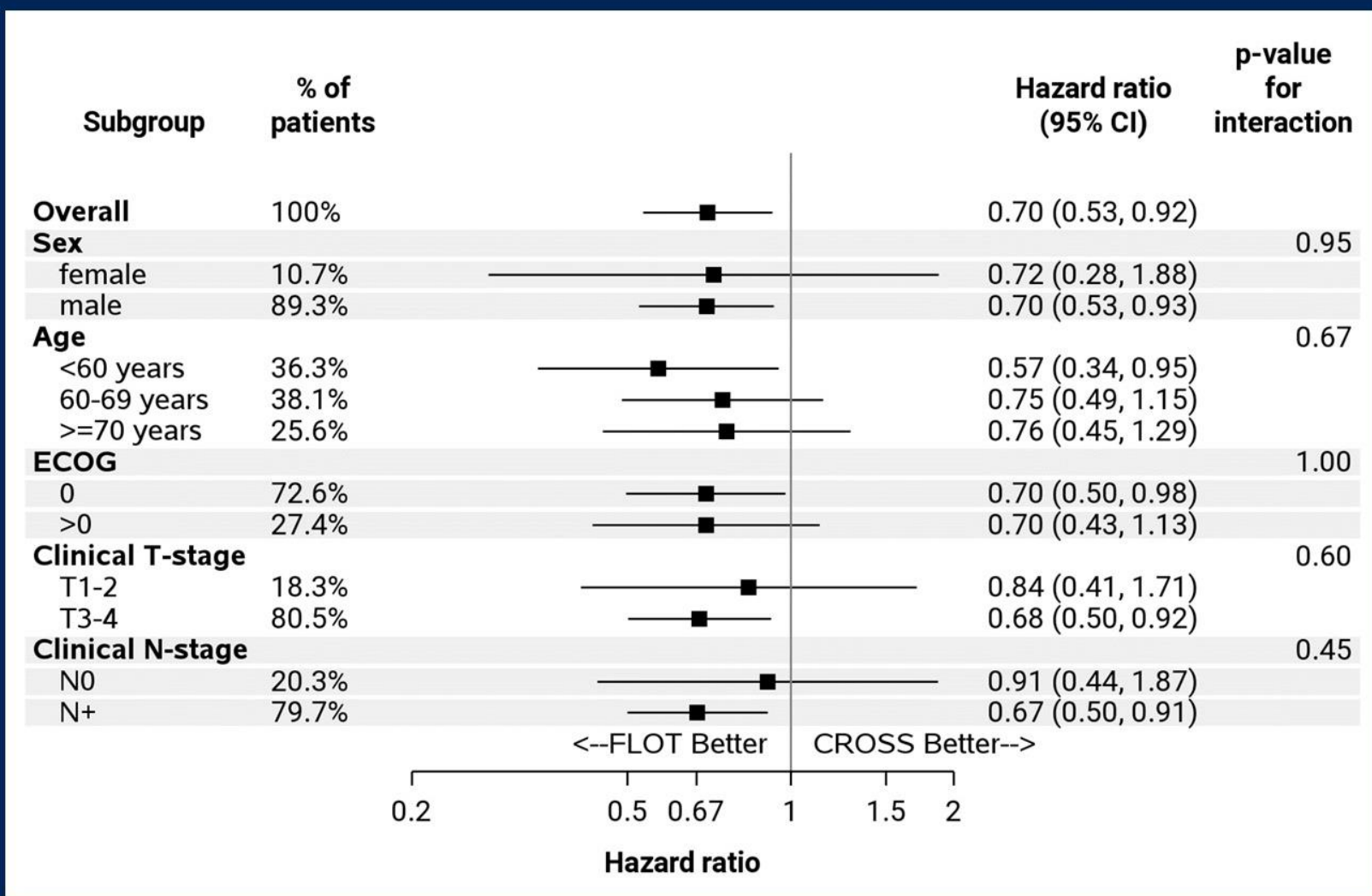
ESOPEC : Exposition au traitement

	FLOT Group	CROSS Group
N	221	217
Started neoadjuvant treatment (PP population*)	93.7 %	90.3 %
Completed neoadjuvant treatment	87.3 %	67.7 %[#]
Received neoadjuvant treatment plus surgery	86.0 %	82.9 %
Received adjuvant treatment	63.3 %	
Completed adjuvant treatment	52.5 %	

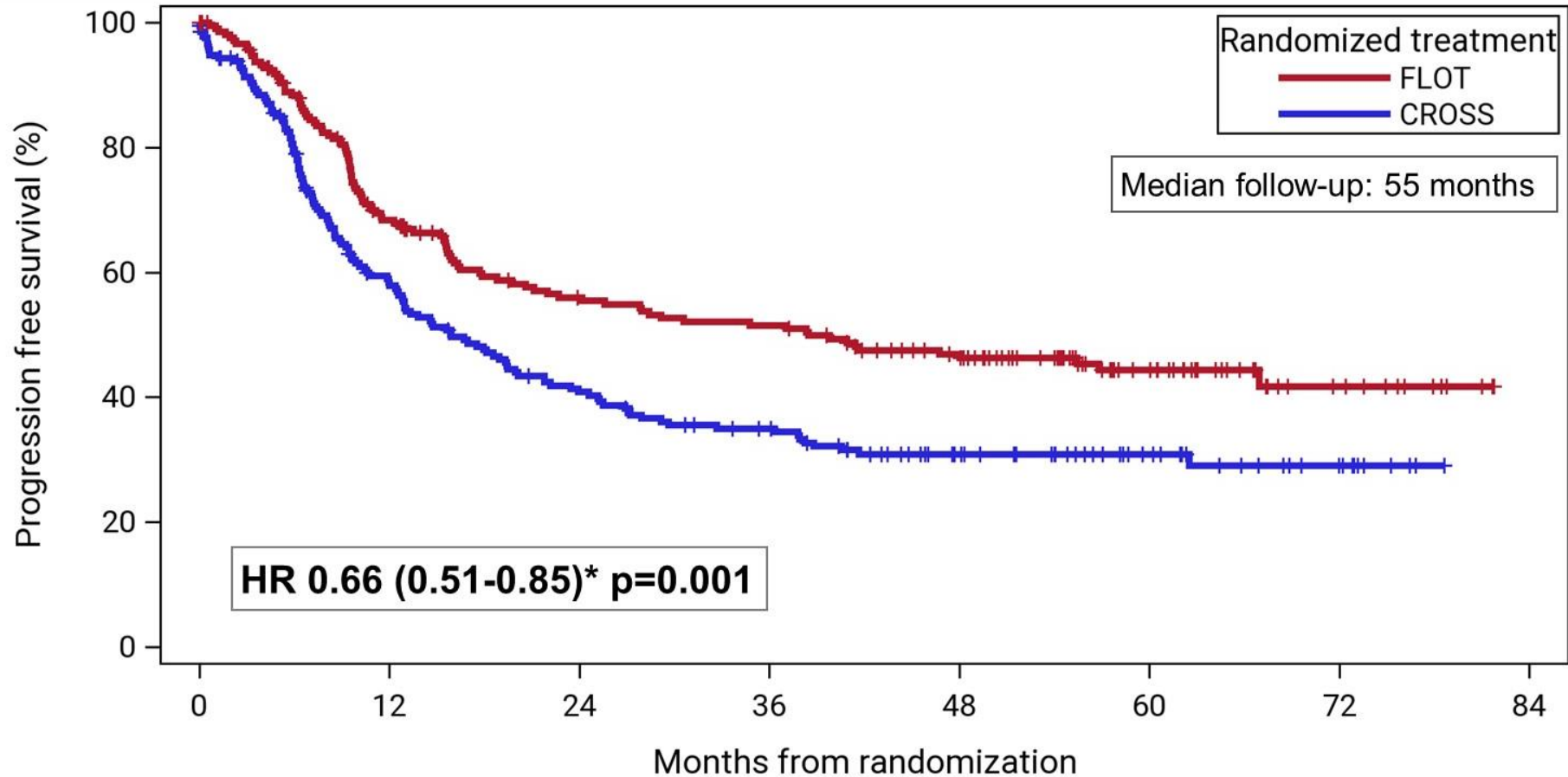
*Per protocol population according to Clinical Trial Protocol and Statistical Analysis Plan

[#]Completion rate (41.4Gy) of radiotherapy **98%**

ESOPEC : OS (sous-groupes)



ESOPEC : SSP



FLOT	221	135	101	93	73	39	11	0
CROSS	217	113	78	62	39	22	9	0

	FLOT	CROSS
Events	107	137
Median PFS time (months)	38 95% CI 21 – n.e.	16 95% CI 12 – 22
3-year PFS rate	51.6%	35.0%
5-year PFS rate	44.4%	30.9%
pCR: 16,8% vs 10%		

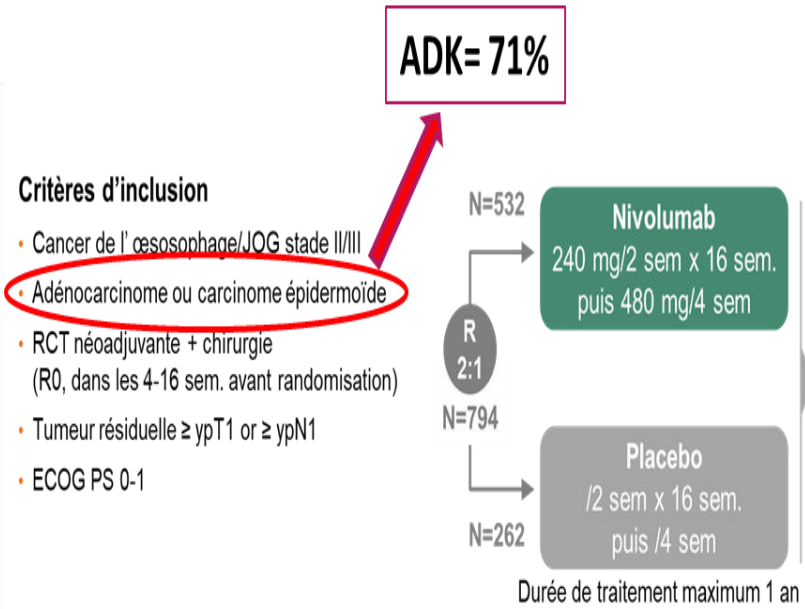
Take Home Messages

- La CT périopératoire par FLOT améliore la survie globale, la SSP et le pCR comparé à la RCT de type « CROSS » dans les adénocarcinomes de l'oesophage
- **La chimiothérapie périopératoire est donc a privilégier**
- **Cependant, l'essai ESOPEC n'intègre pas l'immunothérapie adjuvante dans le bras CROSS**

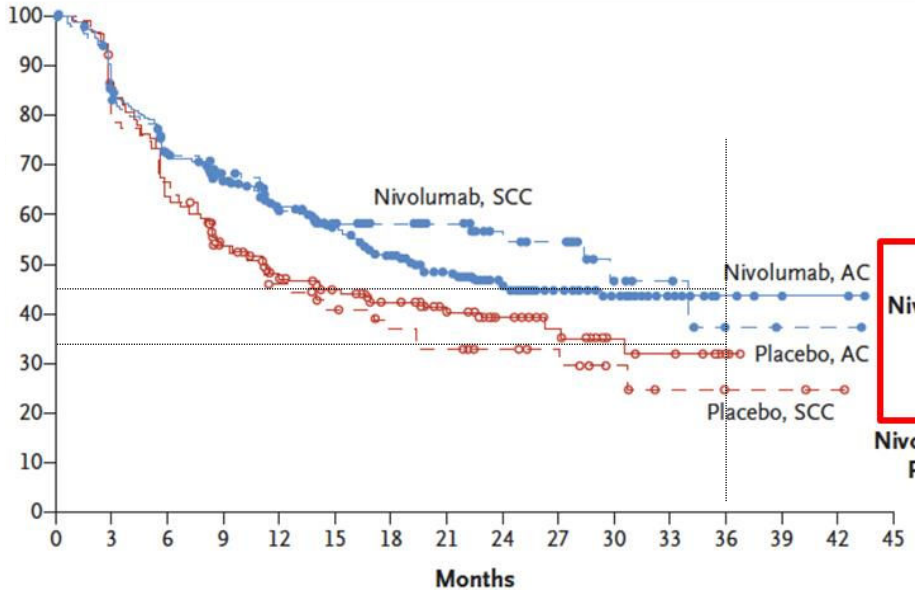
Nouvelle option thérapeutique pour des patients sélectionnés

Le schéma CROSS +/- Nivolumab adjuvant reste une option à discuter

Checkmate 577



- Critère principal :**
- SSM
- Critères secondaires :**
- SG
 - Taux de SG à 1, 2 et 3 ans



	No. of Patients	Median Disease-free Survival mo (95% CI)
Nivolumab, AC	376	19.4 (15.9–29.4)
Placebo, AC	187	11.1 (8.3–16.8)
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.75 (95% CI, 0.59–0.96)		
Nivolumab, SCC	155	29.7 (14.4–NE)
Placebo, SCC	75	11.0 (7.6–17.8)
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.61 (95% CI, 0.42–0.88)		

- Stratification :**
- Histologie (épidermoïde vs adénocarcinome)
 - Statut ganglionnaire (\geq ypN1 vs ypN0)
 - Expression PD-L1 cell. tumorales (\geq 1% vs < 1%)

Nouvelle option thérapeutique après chirurgie d'un ADK de l'œsophage et de la JOG avec maladie résiduelle après RCT néoadjuvante Europe, USA

J. Hoepfner et al., ASCO® 2024, Abs #LBA1

Kelly et al, NEJM 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125

**Nivolumab plus ipilimumab vs
chemotherapy as first-line treatment for
microsatellite instability-high/mismatch
repair-deficient metastatic colorectal
cancer: expanded efficacy analysis from
CheckMate 8HW**

Etude 8HW

Design

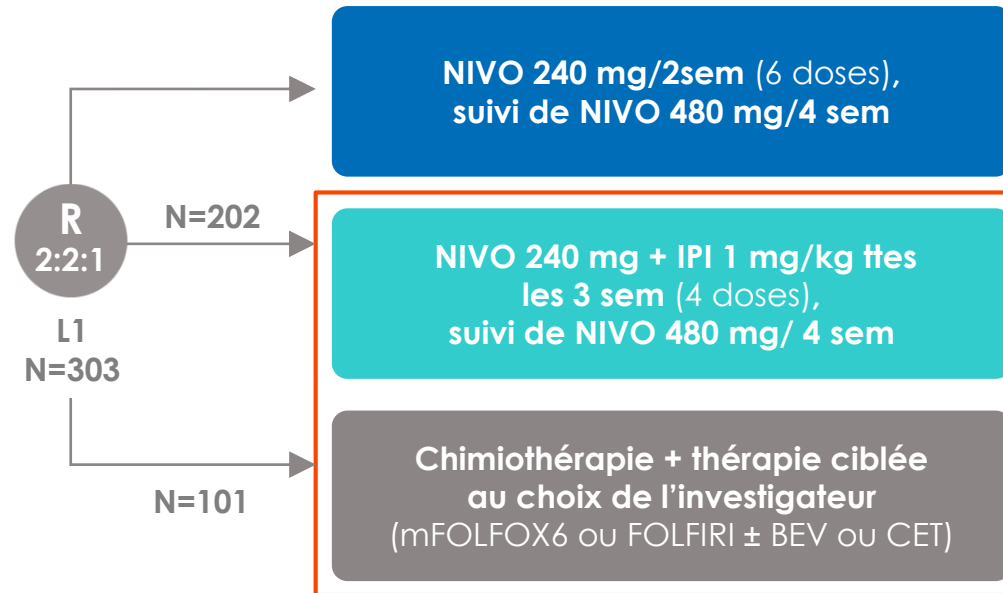
CheckMate 8HW : phase III internationale

Critères inclusion

- L1 CCRm
- Statut MSI-H/dMMR déterminé en local
- ECOG PS 0 ou 1

Stratification

- Localisation TP (Dt vs G)



- TT jusqu'à Progression ou tox.
- Durée maximale de TT 2 ans (bras NIVO/IPI)

Co-critère primaires

- SSP (centralisée) : NIVO + IPI vs Chimio
- SSP (centralisée) : NIVO + IPI vs NIVO (ttes lignes)

Critères 2nd :

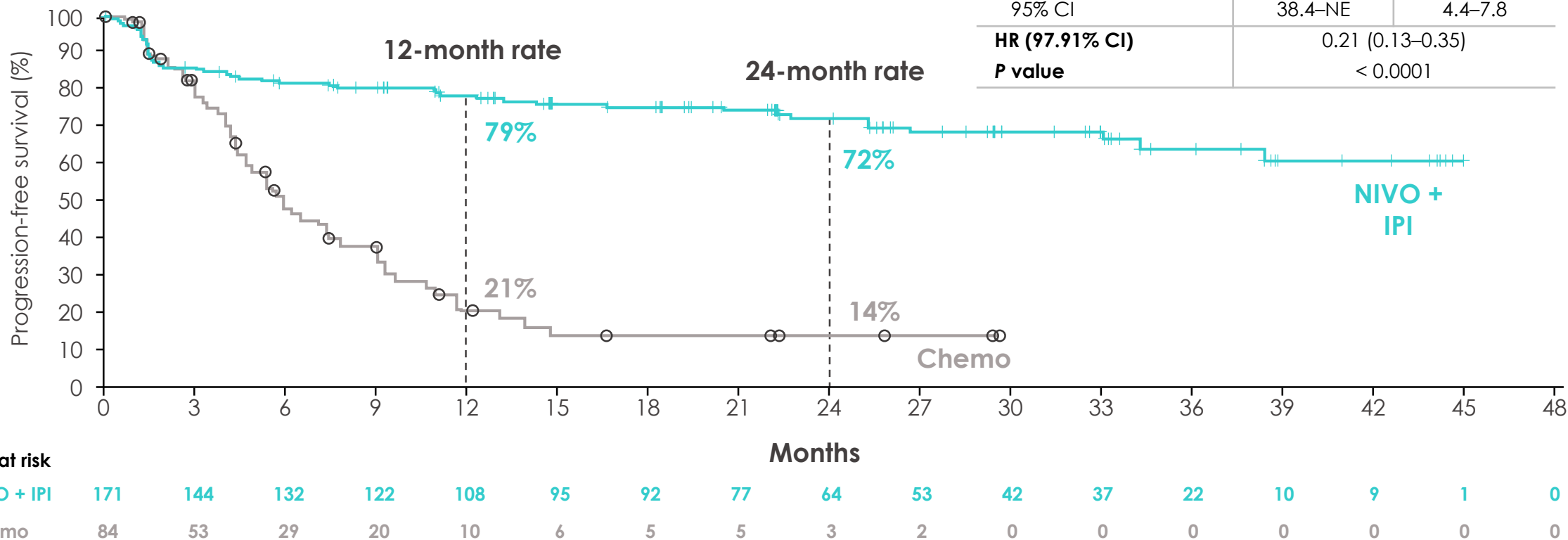
- Tolérance
- SG, RO ; PROs

- **Critère principal** : SSP patients (dMMR/MSI confirmé en relecture centralisé)
- **Oct 2023 médiane suivi 31.5 mois**

Etude 8HW

Survie sans progression

1L centrally confirmed MSI-H/dMMR	NIVO + IPI (n = 171)	Chemo (n = 84)
Median PFS, ^{a,b} mo	NR	5.9
95% CI	38.4-NE	4.4-7.8
HR (97.91% CI)	0.21 (0.13-0.35)	
P value	< 0.0001	



PFS benefit with NIVO + IPI vs chemo was robust and consistent across the sensitivity and supportive analyses, including PFS by BICR in 1L all randomized patients (HR, 0.32; 95% CI, 0.23-0.46)

^aPer BICR. ^bMedian follow-up in patients with centrally confirmed MSI-H/dMMR, 31.6 months.

Etude 8HW

Tox autoimmune

IMAEs ^a (1L all treated patients), n (%)	NIVO + IPI (n = 200)		Chemo (n = 88)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Hypothyroidism	33 (17)	2 (1)	1 (1)	0
Adrenal insufficiency	21 (11)	7 (4)	0	0
Hyperthyroidism	18 (9)	0	1 (1)	0
Diarrhea/colitis	13 (7)	9 (5)	1 (1)	0
Hepatitis	11 (6)	6 (3)	0	0
Rash	11 (6)	3 (2)	0	0
Hypophysitis	10 (5)	5 (3)	0	0
Pneumonitis	4 (2)	3 (2)	0	0
Thyroiditis	3 (2)	1 (< 1)	0	0
Diabetes mellitus	2 (1)	0	0	0
Nephritis and renal dysfunction	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Hypersensitivity	0	0	1 (1)	1 (1)

- The majority of IMAEs were grade 1 or 2, with all grade 3/4 IMAEs occurring in ≤ 5% of patients

Etude 8HW

Conclusions

- Quelques nouveaux résultats sur les traitements post-progression et PFS2
- Excellents résultats d'efficacité de l'association NIVO IPI en L1 dans le traitement des CCRM MSI
- Attente des résultats contre le bras Nivo en 2025
- Pas d'AMM à ce jour en France en L1.

