

# Highlights ASCO 2021

## Cancers non colorectaux

Dr Clélia COUTZAC, MD, PhD,  
Praticien Spécialiste de CLCC  
Centre Léon Bérard, Lyon  
[clelia.coutzac@lyon.unicancer.fr](mailto:clelia.coutzac@lyon.unicancer.fr)

# Cancer œsophage immunothérapie

## Immunothérapie en 1ère ligne métastatique:

- **CheckMate 648** - *Chau et al., ASCO2021, Abs #LBA4001*
- ESCORT-1 RH - *Xu, et al., ASCO2021, Abs #4000*

## Immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique:

- RATIONALE 302 - *Chen et al., ASCO2021, Abs #4012*

## Immunothérapie adjuvant

- **Checkmate 577** - *J Kelly, et al., ASCO2021, Abs #4003*

# OEsophage L1 immunothérapie – essais de phase III

Essai L1	Design	n	Site/histo	% histo	Asiatiques	Objectif principal	population	SG	SSP
KN-590	FP vs FP + Pembrolizumab	749	OEsophage + JOG type I CE ou ADK	CE : 73% ADK : 27%	52%	SG et SSP Chez CE Chez CE CPS ≥ 10	CE	Positif - HR : 0,72	Positif - HR : 0,65
							CE CPS ≥ 10	Positif - HR : 0,57	Positif - HR : 0,51
							tous CPS ≥ 10	Positif - HR : 0,62	Non communiqué
							Population totale	Positif - HR : 0,73	Positif - HR : 0,65
Checkmate 648	FP vs FP + Nivolumab vs Nivolumab-Ipilimumab	970	OEsophage CE	CE : 100%	70%	SG et SSP chez PDL1 > 1% Nivolumab + CT vs CT  SG et SSP chez PDL1 > 1% Nivolumab + Ipilimumab vs CT	PDL ≥ 1%	Positif - HR : 0,54	Positif - HR : 0,65
							Population totale	Positif - HR : 0,74	Positif - HR : 0,81
							PDL ≥ 1%	Positif - HR : 0,64	Négatif
							Population totale	Positif - HR : 0,78	Négatif
ESCORT-1st	Cisplatine-Paclitaxel vs Cisplatine-Paclitaxel + Camrélizumab	596	OEsophage CE	CE : 100%	100%	SG et SSP	Population totale	Positif - HR : 0,70	Positif - HR : 0,56
Checkmate 649	FOLFOX ou XELOX vs FOLFOX/XELOX + Nivolumab	1581	OEsophage + JOG (30%) Estomac ADK	ADK : 100% CPS ≥ 5 : 60%	24%	SG et SSP Chez CPS > 5	CPS ≥ 5	Positif - HR : 0,71	Positif - HR : 0,68
							CPS ≥ 1	Positif - HR : 0,77	Positif - HR : 0,74
							Population totale	Positif - HR : 0,80	Positif - HR : 0,77

# Oesophage L2 immunothérapie – essais de phase III

Essai L2	Design	n	Site/histo	%	Asiatiques	Objectif principal	Populations	SG	SSP
Attraction 3	<b>Nivolumab vs Chimiothérapie (taxane)</b>	419	<b>OEsophage CE</b>	<b>CE : 100%</b>	<b>96%</b>	<b>SG</b>	<b>tous</b>	<b>Positif HR : 0,77</b>	<b>Négatif</b>
KN-181	<b>Pembrolizumab vs Chimiothérapie (taxane ou irinotécan)</b>	628	<b>OEsophage CE ou ADK</b>	<b>CE : 64% ADK : 37%</b>	<b>39%</b>	<b>SG chez CPS ≥ 10 chez CE Population totale</b>	<b>CPS ≥ 10</b>	<b>Positif HR : 0,69</b>	<b>Positif HR : 0,73</b>
							<b>CE</b>	<b>Positif HR : 0,78</b>	<b>Négatif</b>
							<b>Pop totale</b>	<b>Négatif</b>	<b>Négatif</b>
ESCORT	<b>Camrélizumab vs Chimiothérapie (docétaxel ou irinotécan)</b>	457	<b>OEsophage CE</b>	<b>CE : 100%</b>	<b>100%</b>	<b>SG</b>	<b>Tous</b>	<b>Positif HR : 0,71</b>	<b>Positif HR : 0,69</b>
RATIONALE 302	<b>Tislélizumab vs Chimiothérapie (taxane ou irinotécan)</b>	512	<b>OEsophage CE</b>	<b>CE : 100%</b>	<b>79%</b>	<b>SG population totale</b>	<b>pop totale</b>	<b>Positif HR : 0,70</b>	<b>Négatif</b>
							<b>CPS ≥ 10</b>	<b>Positif HR : 0,54</b>	<b>-</b>

# Nivolumab adjuvant des cancers de l'œsophage opérés après RCT

## CheckMate-577 - Conclusions

- Le nivolumab en adjuvant montre une efficacité cliniquement significative chez les patients réséqués après une RCT néoadjuvante. (RJ. Kelly et al. NEJM 2021)
  - Réduction de 31% du risque de récurrence ou de décès et doublement de la SSM médiane.
  - Bénéfice observé dans la majorité des sous-groupes
  - Récidives à distance et locorégionales moins fréquentes
  - Amélioration de la SSR métastatique et de la SSP2
- Profil de toxicité acceptable et avec un maintien de la qualité de vie
- Nouveau standard après résection d'un CE/ADK de l'œsophage et de la JOG traité par RCT néoadjuvante et avec maladie histologique résiduelle
  - Le nivolumab vient d'être approuvé aux Etats-Unis dans cette indication et une demande d'AMM européenne est en cours

# Adénocarcinome oeso-gastrique

## Traitement néo-adjuvant

- **NEOAEGIS** - *JV. Reynold, et al., ASCO2021, Abs #4004*

## Immunothérapie en 1<sup>ème</sup> ligne métastatique:

- CheckMate 649 - *MH Moehler, et al., ASCO2021, Abs #4002*
- **KEYNOTE 811** - *Y. Janjigian, et al., ASCO2021, Abs #4013*
- **EXELOX** - *W. Guo, et al., ASCO2021, Abs #4014*

## Immunothérapie en maintenance après une 1<sup>ère</sup> ligne:

- Platform - *C. Fong, et al., ASCO2021, Abs #4015*

# Adénocarcinome oeso-gastrique

## Traitement néo-adjuvant

### **NEO-AEGIS**

*JV. Reynold, et al., ASCO2021, Abs #4004*

# Adénocarcinome oeso-gastrique

## Neo-AEGIS : Chimio péri-op vs CROSS



- Deux stratégies standards de traitement complémentaire des ADK œso-gastriques :

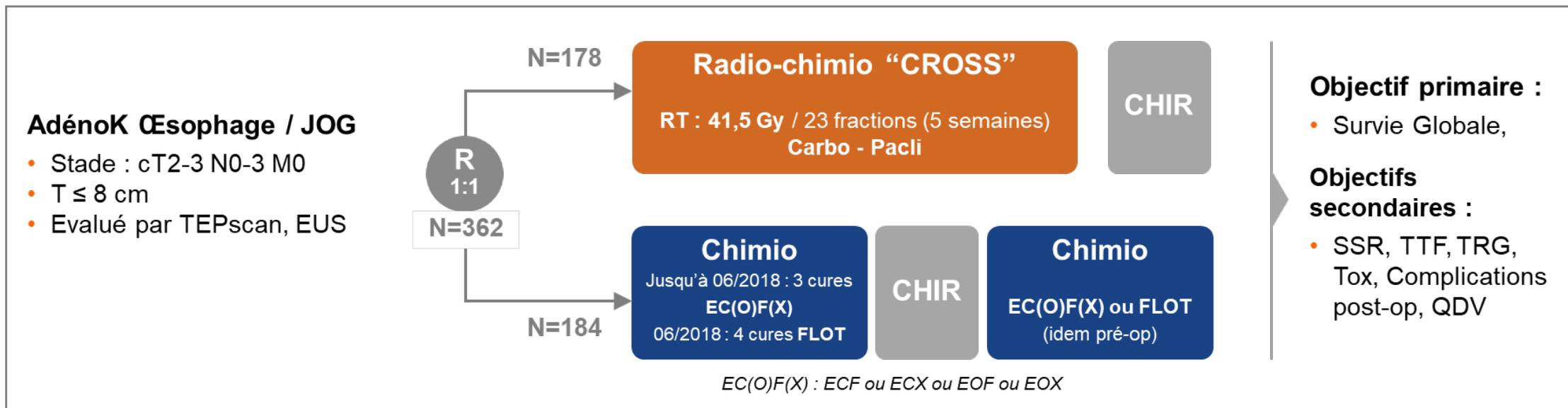
→ Radiochimiothérapie pré-op : **essai CROSS** (n = 365, 75% ADK œso + JOG)

→ Chimiothérapie péri-opératoire : **essai MAGIC** (ECF, JOG 26%), **FNCLCC** (CF, JOG 64%), **FLOT4-AIO** (FLOT, JOG 55%)

*CROSS : Van Hagen et al., N Engl J Med 2012;366:2074-84. ; Shapiro et al., Lancet Oncol 2015*

*MAGIC : Cunningham D. et al. N Engl J Med 2006; 355: 11-20. ; FNCLCC : Ychou M. et al. J Clin Oncol 2011;29:1715-21*

*FLOT4-AIO : SE. Al-Batran, et al., Lancet 2019*



➤ **Evaluation de la non-infériorité de la chimiothérapie péri-op par rapport à la radio-chimio CROSS**  
**Résultats de la 2<sup>ème</sup> analyse de futilité**

# Adénocarcinome oeso-gastrique

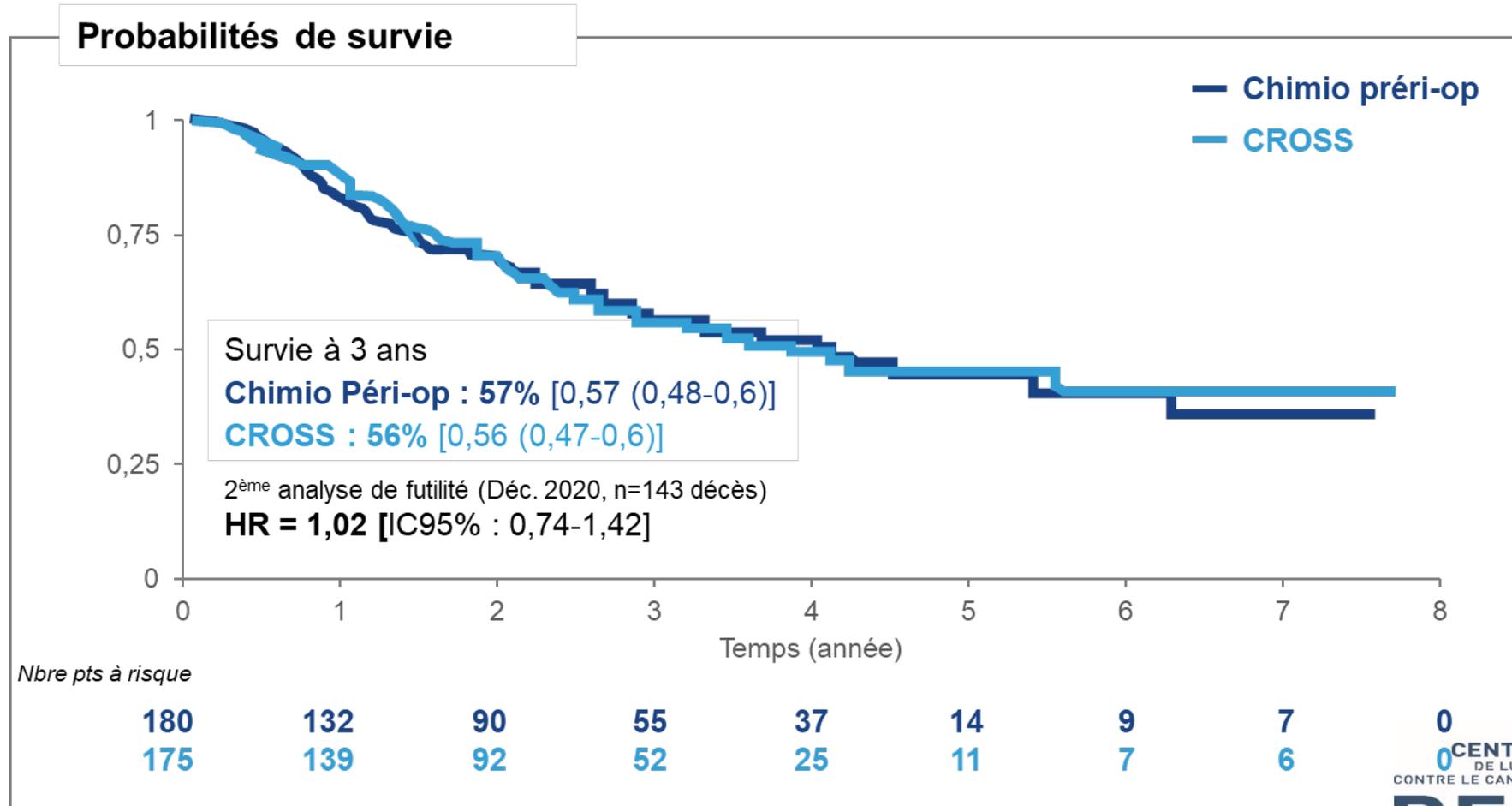
## Neo-AEGIS : Chimio péri-op vs CROSS

- Âge médian 64 ans, 90% (hommes),
- **MAGIC (EC(O)F(X) : n = 157 (85%) / FLOT : n = 27 (15%)**
- cT3 : **84%**, cN+ : **58%**
- Chirurgie :
  - Œsophagectomie transthoracique : **75%** (Bras Péri-op) - **80%** (bras CROSS)
  - Gastro-Œsophagectomie transhiatle : **1,2%** - **4,3%**
  - Gastrectomie élargie : **5,8%** - **5,1%**
  - Œsophagectomie mini-invasive : **18%** - **11,7%**

# Adénocarcinome oeso-gastrique

## Neo-AEGIS : Chimio péri-op vs CROSS

Objectif principal (survie globale)



# Adénocarcinome oeso-gastrique

## Neo-AEGIS : Chimio péri-op vs CROSS

### Résection et Réponse histologique

	BRAS A (Chimio)	BRAS B (CROSS)
ypN0	44,5 %	60 %
ypT3	59,6 %	52 %
Chane from cN1-ypN+	-5 %	-20 %
R0	82 %	95 %
<b>pCR</b>	<b>5 %</b>	<b>16 %</b>
TRG 1	5,3 %	17,3 %
TRG 2	6,7 %	24,4 %
<b>Major Path Response</b>	<b>12 %</b>	<b>31,7 %</b>
TRG 3	23,4 %	32,1 %
TRG 4	41,6 %	22,4 %
TRG 5	22,8 %	3,8 %

JV. Reynold, et al., ASCO2021, Abs #4004

# Adénocarcinome oeso-gastrique

## Neo-AEGIS : Conclusions

- La chimiothérapie péri-opératoire n'est pas inférieure à la radio-chimio "CROSS" pré-op en termes de survie globale. MAIS :
  - Le schéma de chimio péri-op. de l'étude est devenu sous-optimal : EC(O)F(X) : 85% - FLOT : 15%
  - La stratégie CROSS de l'étude est devenue sous-optimale : actuellement indication de Nivo en post-op (sauf si ypT0N0) / résultats de Checkmate 577.
- La stratégie radio-chimio pré-op (CROSS) :
  - Améliore la réponse locale (réponse histologique et down-staging ganglionnaire)
  - Sans augmenter les complications post-opératoires.
- L'analyse de l'étude se poursuit mais il est peu probable que l'analyse définitive (07/2022) démontre une infériorité de la chimio péri-op / CROSS
- **Le choix entre les 2 stratégies reste ouvert.**
- **2 autres essais de phase III sont en cours**
  - ESOPEC (NCT02509286) : FLOT péri-op vs CROSS
  - TopGEAR (NCT 01924819) : Chimio péri-op (MAGIC ou FLOT) vs CROSS + chimio péri-op

# Adénocarcinome oeso-gastrique

Immunothérapie en 1<sup>ème</sup> ligne métastatique

## KEYNOTE 811

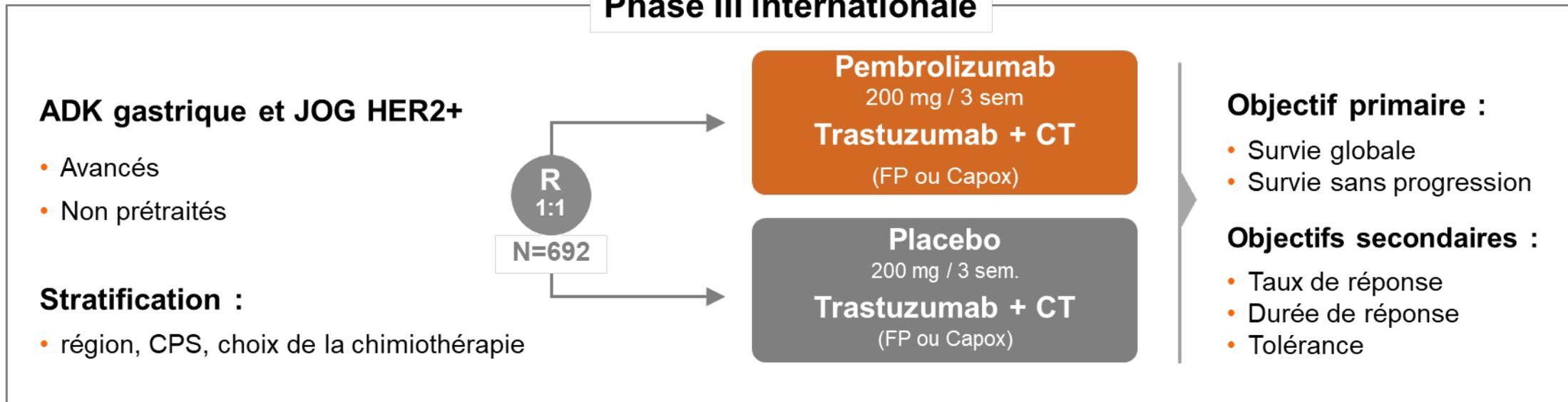
*Y. Janjigian, et al., ASCO2021, Abs #4013*

# KN-811 : Estomac-JOG HER2, intérêt du pembrolizumab en L1



- **Standard L1 estomac M+ HER2+** : Chimiothérapie (CF) + Trastuzumab (essai ToGA, *Bang Lancet 2010*)
- **Intérêt de l'immunothérapie + chimiothérapie dans les adénoK gastriques avancés HER2 négatifs en L1** : démontré avec le nivolumab (Attraction 4, Checkmate 649) ; non démontré avec le Pembrolizumab (KN-062).
- **Synergie de l'association Pembrolizumab + Trastuzumab ? 2 phases II** : (*Janjigian et al Lancet Oncol 2020;21:821-31 ; Rha et al. JCO 2020 #3081*)

## Phase III internationale



➤ **1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire pré-spécifiée**  
(taux de réponse chez 260 patients avec suivi ≥ 8,5 mois)

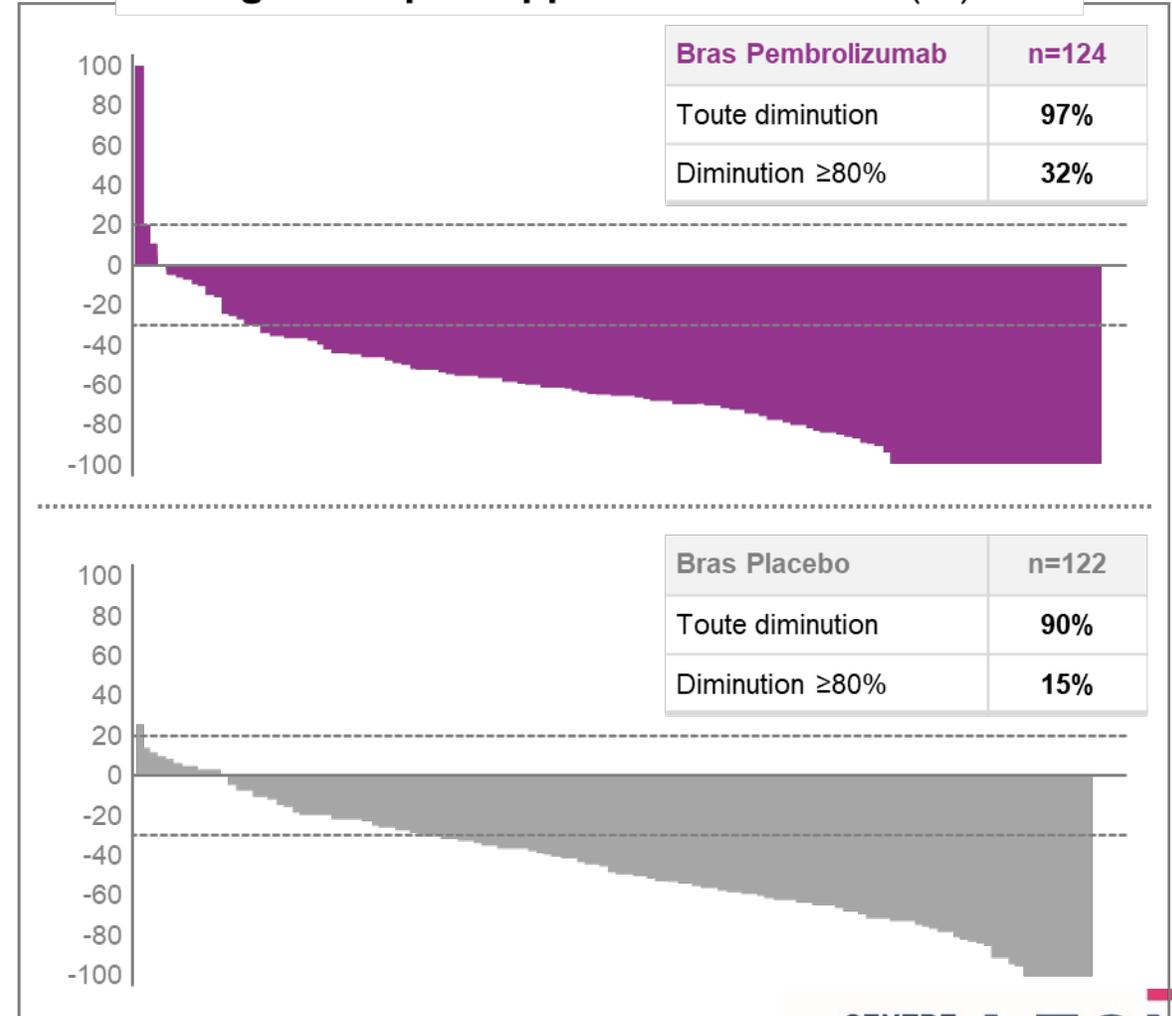
# KN-811 : Estomac-JOG HER2, intérêt du pembrolizumab en L1

## ● Population :

- **n=264**, Suivi médian : 12 mois (8,5-19,4)
- Age médian : 62 ans; Hommes ~80%; Estomac 70%; Diffus 20%
- HER2 IHC3+ : 80%; IHC2+ et ISH : 20%
- **CAPOX : 87%; FP 13%**

	Pembrolizumab (n=133)	Placebo (n=131)
<b>Taux de Réponse Objective</b>	<b>74,4%</b> [66,2 – 81,6]	<b>51,9%</b> [43 – 60,7]
	<i>p</i> = 0,00006	
Taux de contrôle de la maladie	<b>96,2%</b>	<b>89,3%</b>
RC	<b>11%</b>	<b>3%</b>
RP	<b>63%</b>	<b>49%</b>
Stabilisation	<b>22%</b>	<b>37%</b>
Progression	<b>4%</b>	<b>5%</b>
<i>Durée de réponse</i>	<b>Pembrolizumab (n=99)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
Médiane	<b>10,6</b> [1,1+ - 16,5 +]	<b>9,5 mois</b> [1,4+ - 15,4 +]
≥ 6 mois	<b>70,3%</b>	<b>61,4%</b>
≥ 9 mois	<b>58,4%</b>	<b>51,1%</b>

## Changement par rapport à la baseline (%)



# KN-811 : Estomac-JOG HER2, intérêt du pembrolizumab en L1

➤ **En conclusion :**  
**1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire pré-spécifiée**  
(Taux de réponse chez 260 patients avec suivi  $\geq$  8,5 mois)

- L'ajout du pembrolizumab à la chimio + Trastuzumab en 1<sup>ère</sup> ligne
  - Majore le taux de réponse tumorale
  - Sans augmenter le taux d'effets secondaires sévères
- L'essai KN-811 se poursuit (objectif : SG et SSP)
  - Sur ces données d'analyse intermédiaire, la FDA a donné son approbation
  - En France seules les données finales de survie permettront de conclure

# Adénocarcinome oeso-gastrique

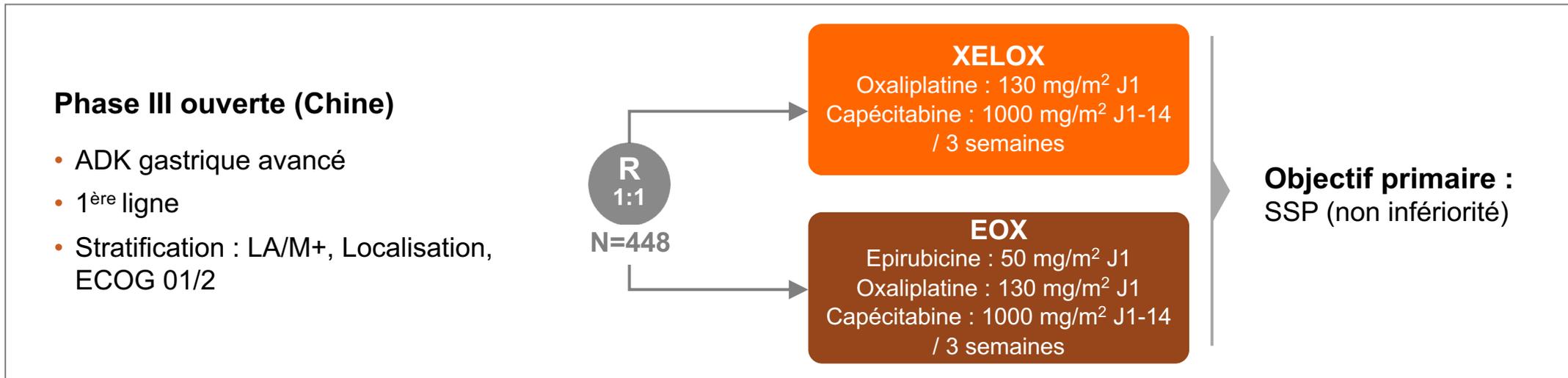
## Traitement 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

### **EXELOX**

*W. Guo, et al., ASCO2021, Abs #4014*

# XELOX : Intérêt de l'Epirubicine / adénoK gastrique avancé

- **Trichimiothérapie avec Epirubicine** : ECF schéma "standard", bras comparateur de nombreuses études ; schémas dérivés : ECX, EOX, EOF (validés par étude REAL2)
- **Bichimiothérapie** : standard historique CF... puis XP puis actuellement : FOLFOX, XELOX
- **Trichimiothérapie DCF > bichimiothérapie CF** dans l'étude princeps V325 ; Confirmation de l'intérêt de la trichimiothérapie / bichimiothérapie en cours dans essai GASTFOX (TFOX vs FOLFOX)
- Mais apport de l'Epirubicine dans schéma trichimiothérapie (ECF et dérivés) : jamais démontré par rapport à bichimiothérapie CF
- **Place de l'Epirubicine remise en question depuis plusieurs années** : au stade précoce (OEO5 *Lancet Oncol* 2017, FLOT4 *Lancet* 2019); au stade avancé (Intergroup FFCD 0307)



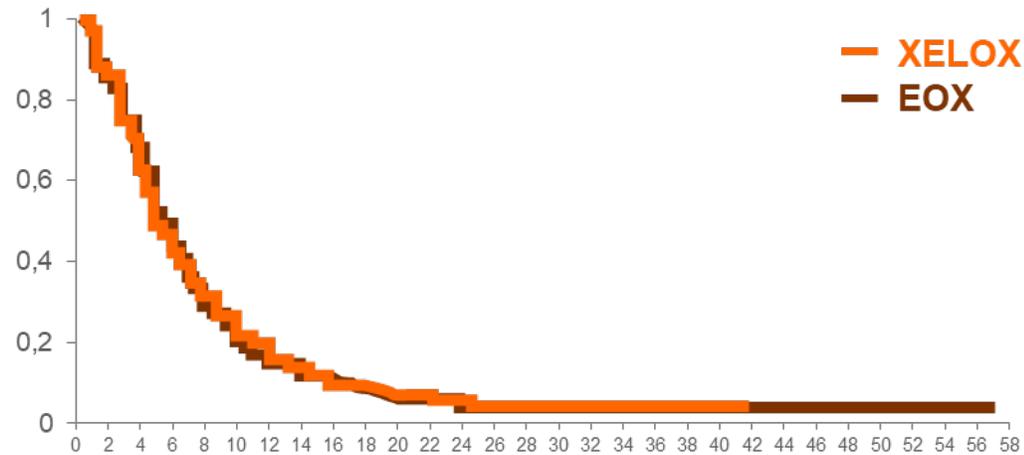
➤ Etude de non infériorité en SSP de XELOX / EOX

# EXELOX : Intérêt de l'Epirubicine / adénoK gastrique avancé

## Survie

### Survie Sans Progression

	<b>XELOX</b> (n=226)	<b>EOX</b> (n=222)
SSP médiane, mois (IC 95%)	<b>5,0</b> (4,5-6,0)	<b>5,5</b> (5,0-6,0)
HR (IC 95%)	<b>0,989</b> (0,812 - 1,203)	
P non-infériorité	0,0032	



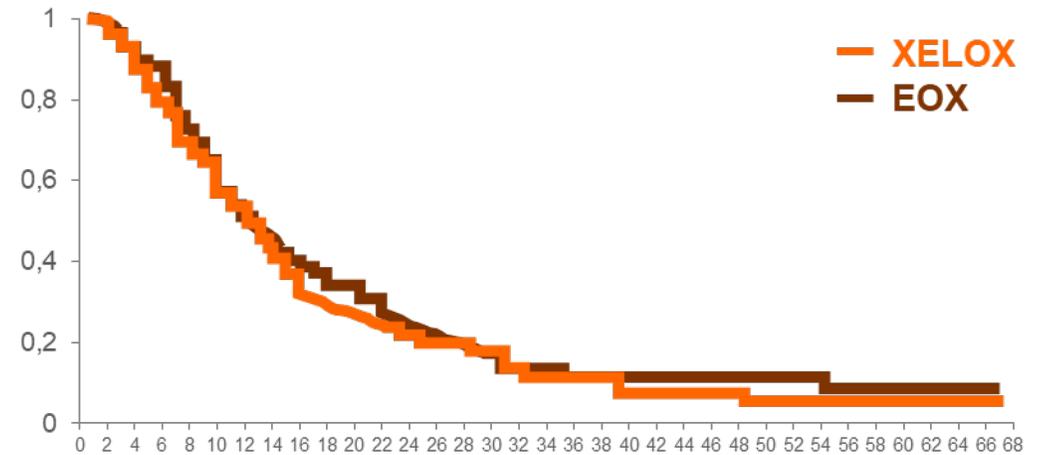
Nb. à risque

Temps (mois)

XELOX: 222 190 153 101 69 53 36 26 18 18 13 8 6 4 3 3 3 3 3 1 1 1  
 EOX: 226 192 161 107 68 49 34 27 18 14 10 8 7 6 5 4 4 4 4 4 3 2 2 2 2 2 1 1 0

### Survie Globale

	<b>XELOX</b> (n=226)	<b>EOX</b> (n=222)
SG médiane, mois (IC 95%)	<b>12,0</b> (10,4 - 14,0)	<b>12,0</b> (11,0 - 14,0)
HR (IC 95%)	<b>1,098</b> (0,893 - 1,350)	
p	0,384	



Nb. à risque

Temps (mois)

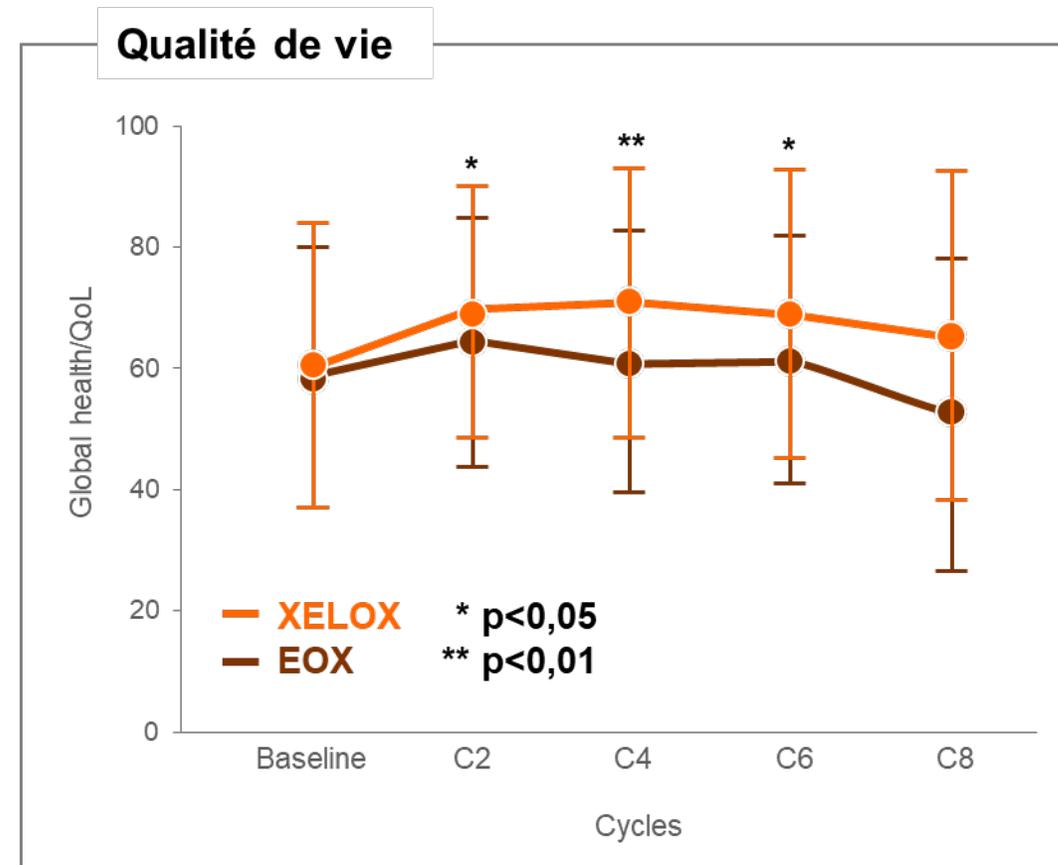
XELOX: 222 218 205 176 148 133 110 90 71 67 47 38 35 30 26 22 15 14 14 12 8 8 7 7 6 4 4 4 3 2 2 1 1 1 0  
 EOX: 226 222 207 195 160 134 109 92 76 65 54 45 34 30 26 22 18 16 15 12 10 10 9 9 9 8 6 6 5 3 1 1 1 1 0

# EXELOX : Intérêt de l'Epirubicine / adénoK gastrique avancé

Toxicité majorée et moindre qualité de vie dans le bras EOX

## Types de toxicités majorées

	XELOX	EOX	<i>p</i>	XELOX	EOX	<i>p</i>
	Tous grades			Grades 3-4		
Leucopénie	49%	79%	<i>p</i> =0,002	4,7%	26%	<i>p</i> <0,0001
Neutropénie	49%	78%	<i>p</i> =0,004	13%	48%	<i>p</i> <0,0001
Thrombopénie	64%	60%	NS	25%	38%	<i>p</i> =0,047
Nausées	44%	50%	NS	0,5%	3,7%	<i>p</i> =0,037
Vomissements	31%	40%	NS	2%	8%	<i>p</i> =0,007
Alopécie	4%	49%	<i>p</i> <0,0001	0		



# EXELOX : Intérêt de l'Epirubicine / adénoK gastrique avancé

## Au total

- Pas d'infériorité du schéma CAPOX par rapport au schéma EOX en terme d'efficacité.
- Toxicité majorée avec le schéma EOX.
- Ceci confirme l'absence d'intérêt de l'épirubicine dans le cancer gastrique : **il faut définitivement abandonner les schémas ECF, ECX, EOX...**
- Ceci ne remet pas en question l'intérêt potentiel de la trichimiothérapie (avec docétaxel) évalué dans GASTFOX.

# Cancer des voies biliaires

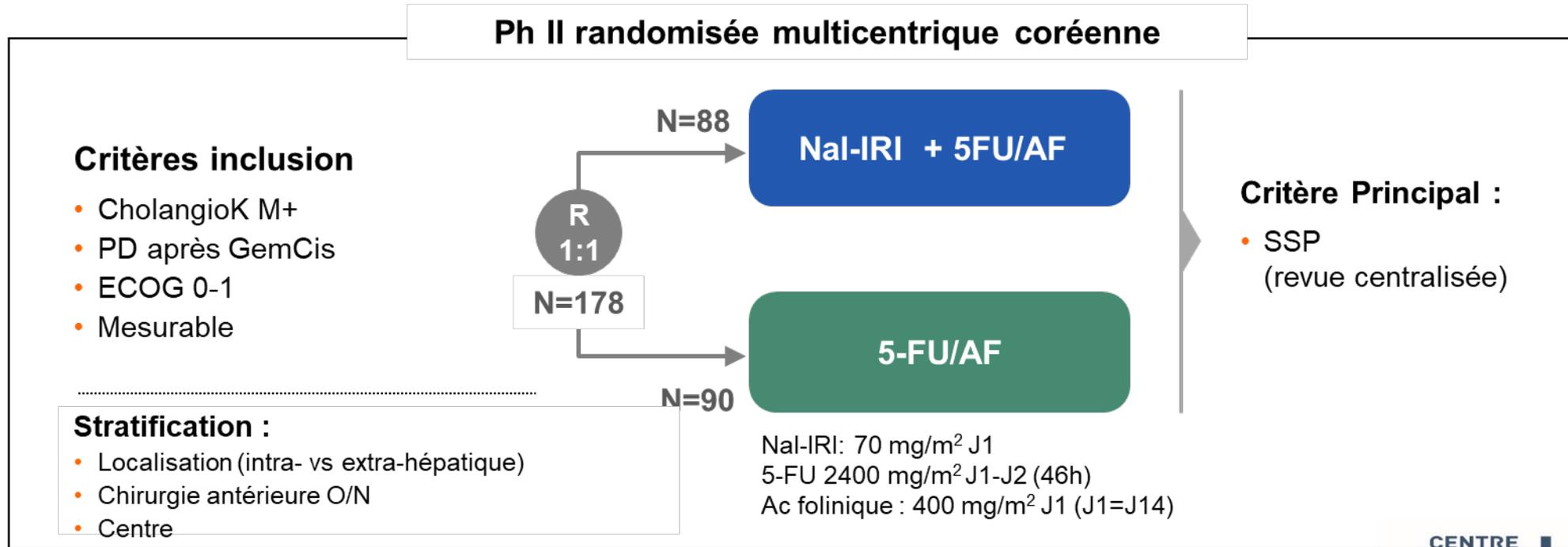
Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne:

- **NIFTY** - *C. Yoo et al., ASCO2021, Abs #4006*

# NIFTY : Nal-Iri/5FU en L2 des cholangiocarcinomes avancés

## NIFTY - Design

- En L2 après PD sous GemCis : **FOLFOX = seul "standard" faible**  
→ FOLFOX > BSC (*essai ABC-06: Lamarca et al. Lancet Oncol 2021*)
- **Irinotecan nanoliposomal (Nal-IRI)**  
→ Nal-IRI + 5-FU > 5-FU en L2 des ADK du pancréas M+ (*essai NAPOLI-01: Wang-Gillam et al. Lancet 2016*)



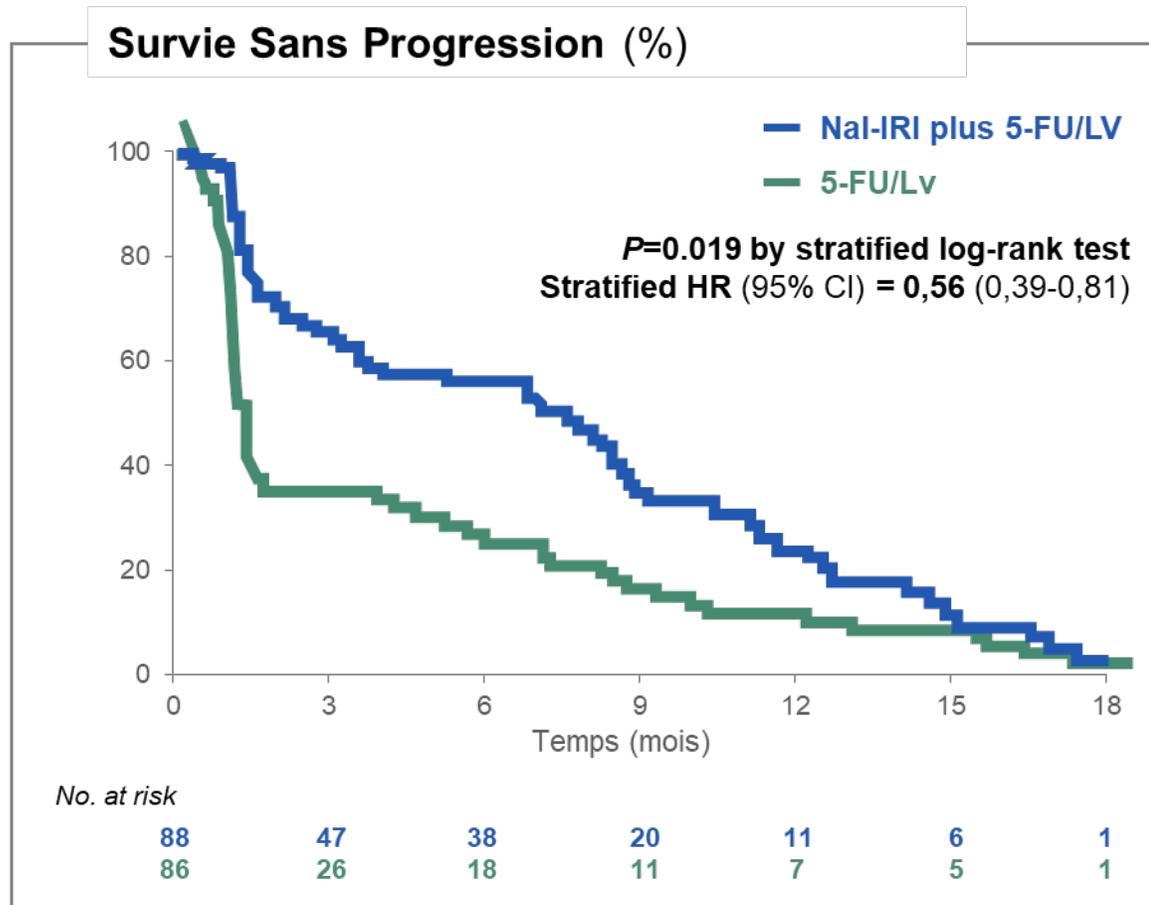
# NIFTY : NaI-Iri/5FU en L2 des cholangiocarcinomes avancés

## NIFTY - Caractéristiques

		Bras NaI-IRI plus 5-FU/LV (n = 88)	Bras 5-FU/LV (n = 86)
Age médian, années (extrêmes)		<b>63 (38 - 84)</b>	<b>65 (37 - 80)</b>
Sexe n (%)	• Hommes	<b>51 (58,0 %)</b>	<b>48 (55,8 %)</b>
	• Femmes	<b>37 (42,0 %)</b>	<b>38 (44,2 %)</b>
ECOG PS, n (%)	• 0	<b>23 (26,1 %)</b>	<b>15 (17,4 %)</b>
	• 1	<b>65 (73,9 %)</b>	<b>71 (82,6 %)</b>
Site de la tumeur primitive, n (%)	• Intra-hépatique	<b>35 (39,8 %)</b>	<b>39 (45,3 %)</b>
	• Extra-hépatique	<b>22 (25,0 %)</b>	<b>25 (29,1 %)</b>
	• Vésiculaire	<b>31 (35,2 %)</b>	<b>22 (25,6 %)</b>
Extension de la maladie au screening, n (%)	• Metastatique	<b>88 (100 %)</b>	<b>86 (100 %)</b>
Durée du traitement de 1ère ligne par GemCis, n (%)	• < Médiane (5,1 mois)	<b>48 (54,5 %)</b>	<b>39 (45,3 %)</b>
	• ≥ Médiane (5,1 mois)	<b>40 (45,5 %)</b>	<b>47 (54,7 %)</b>
Chirurgie antérieure à visée curative, n(%)	• Oui	<b>26 (29,5 %)</b>	<b>29 (33,7 %)</b>
	• Non	<b>62 (70,5 %)</b>	<b>57 (66,3 %)</b>
Taux sérique de CA 19-9, n (%)	• < Médiane (172 U/mL)	<b>48 (54,5 %)</b>	<b>39 (45,3 %)</b>
	• ≥ Médiane (172 U/mL)	<b>40 (45,5 %)</b>	<b>47 (54,7 %)</b>

# NIFTY : NaI-Iri/5FU en L2 des cholangiocarcinomes avancés

## NIFTY - SSP (revue centralisée)

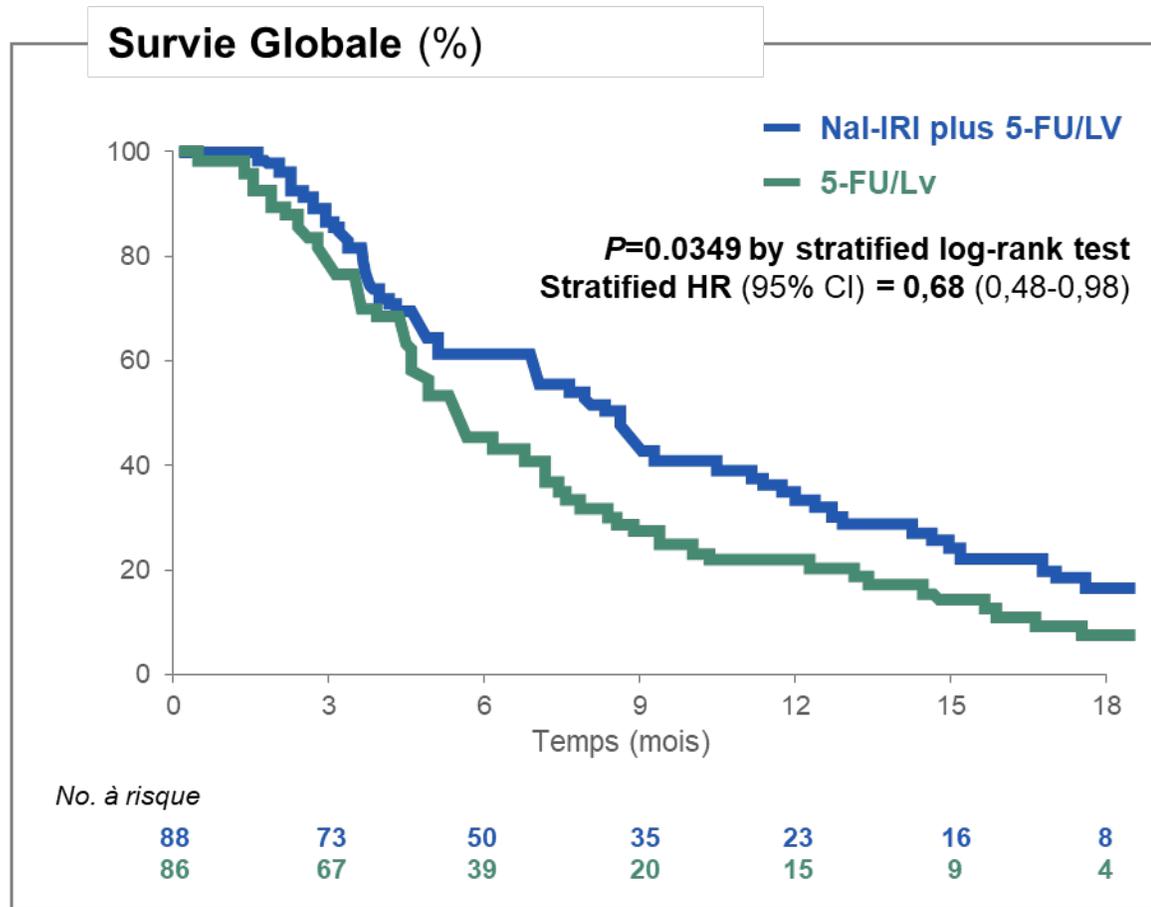


	NaI-IRI + 5-FU/AF	5-FU/AF
SSPm (mois)	<b>7,1</b>	<b>1,4</b>
HR (95% CI)	<b>0,56 (0,39-0,81)</b>	
P value	<b>0,0019</b>	
Tx de SSP à 6 mois (%)	<b>55,7</b>	<b>26,2</b>

**Suivi médian : 11,8 mois**

# NIFTY : NaI-Iri/5FU en L2 des cholangiocarcinomes avancés

## NIFTY - Survie globale et taux de réponse



	NaI-IRI + 5-FU/AF	5-FU/AF
SGm (mois)	<b>8,6</b>	<b>5,5</b>
HR (95% CI)	<b>0,68 (0,48-0,98)</b>	
P value	<b>0,0349</b>	
Tx de SG à 12 mois (%)	<b>35,4</b>	<b>22,4</b>
Tx de réponse (%) revur centralisée	<b>14,8</b>	<b>5,8</b>
P value	<b>0,0684</b>	

# NIFTY : NaI-Iri/5FU en L2 des cholangiocarcinomes avancés

## NIFTY - Toxicité

	NaI-IRI plus 5-FU/LV (n = 88)		5-FU/LV (n = 86)	
	Tout grade (%)	Grade 3-4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3-4 (%)
With at least one AE	<b>87 (98,9)</b>	<b>68 (77,3)</b>	<b>74 (86,0)</b>	<b>29 (33,7)</b>
<b>Hématologique</b>				
Anémie	13 (14,8)	8 (9,1)	5 (5,8)	3 (3,5)
Neutropénie fébrile	2 (2,3)	2 (2,3)	0 (0)	0 (0)
Neutropénie	<b>29 (33,0)</b>	<b>21 (23,9)</b>	<b>3 (3,5)</b>	<b>1 (1,2)</b>
Thrombocytopénie	3 (3,4)	0 (0)	1 (1,2)	1 (1,2)
<b>Non-hématologique</b>				
Nausées	22 (25,0)	5 (5,7)	14 (16,3)	1 (1,2)
Vomissements	9 (10,2)	0 (0)	4 (4,7)	1 (1,2)
Douleurs abdominales	22 (25,0)	4 (4,5)	14 (16,3)	3 (3,5)
Constipation	26 (29,5)	0 (0)	19 (22,1)	0 (0)
Diarrhée	20 (22,7)	4 (4,5)	9 (10,5)	0 (0)
Dyspepsie	20 (22,7)	0 (0)	12 (14,0)	0 (0)
Stomatite	14 (15,9)	2 (2,3)	10 (11,6)	0 (0)
Fatigue/Asthénie	<b>27 (30,7)</b>	<b>11 (12,5)</b>	<b>17 (19,8)</b>	<b>3 (3,5)</b>
Pyrexie	15 (17,0)	0 (0)	8 (9,3)	1 (1,2)
Diminution de l'appétit	24 (27,3)	1 (1,1)	16 (18,6)	0 (0)

# NIFTY : Nal-Iri/5FU en L2 des cholangiocarcinomes avancés

## NIFTY - Conclusion

- **1<sup>ère</sup> étude randomisée comparant une bi-chimio à une fluoropyrimidine en monothérapie**  
→ Nal-IRI + 5FU/AF > 5-FU/AF en termes de SG, SSP
- **Malgré les limites de l'étude (coréenne, 5 centres seulement...) dont les résultats nécessitent d'être confirmés en population occidentale, l'association Nal-IRI + 5-FU devient un vrai challenger du FOLFOX en L2**  
→ FOLFOX > BSC : **SG 6,2 mois vs 5,3 mois dans ABC-06** (*Lamarca et al. Lancet Oncol 2021*)



Merci!!!

**Questions?**

[clelia.coutzac@lyon.unicancer.fr](mailto:clelia.coutzac@lyon.unicancer.fr)

Tel: 04-78-78-59-92