



14 octobre 2021

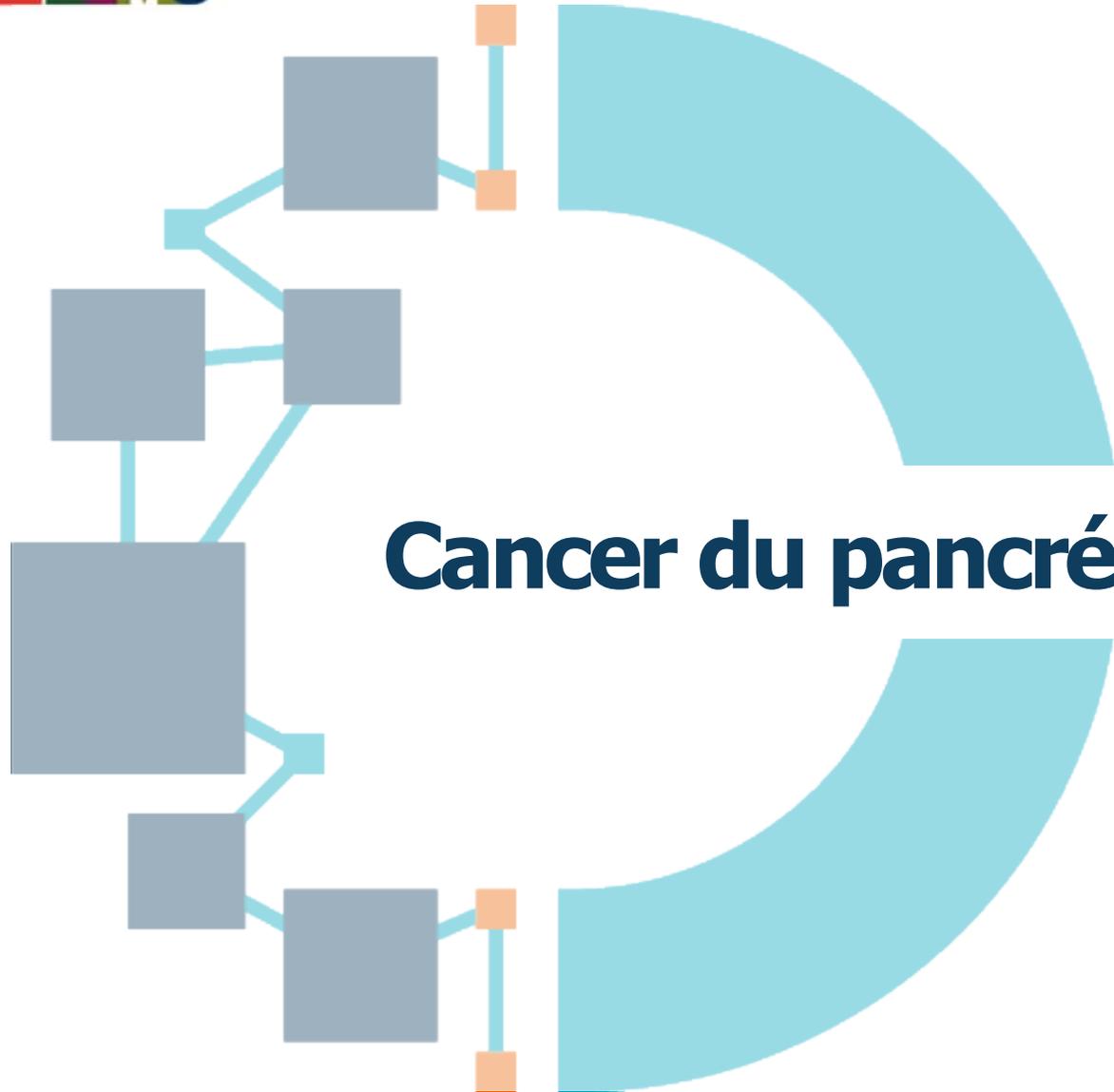
---

**Domaine de la Tuilerie**

---

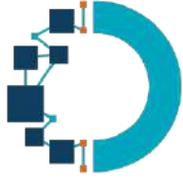
**Dr Camille EVRARD**

**Tumeurs bilio-pancréatiques**



# Cancer du pancréas

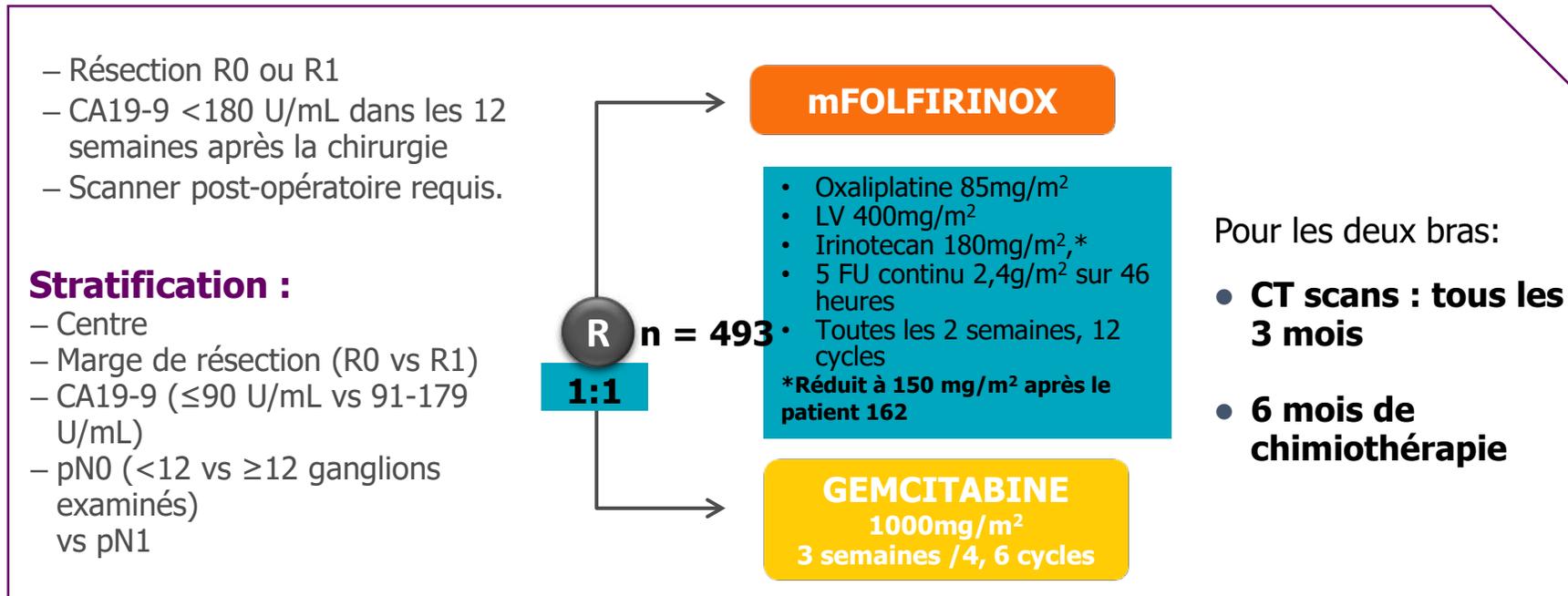




# Etude Prodiges 24 : Mise à jour des données

## FOLFIRINOX modifié en adjuvant versus Gemcitabine

1<sup>er</sup> protocole « Gemzar free », permet de dépasser 10 mois de SG pour la première fois en situation métastatique (Conroy T., et al., *N Engl J Med* 2011)



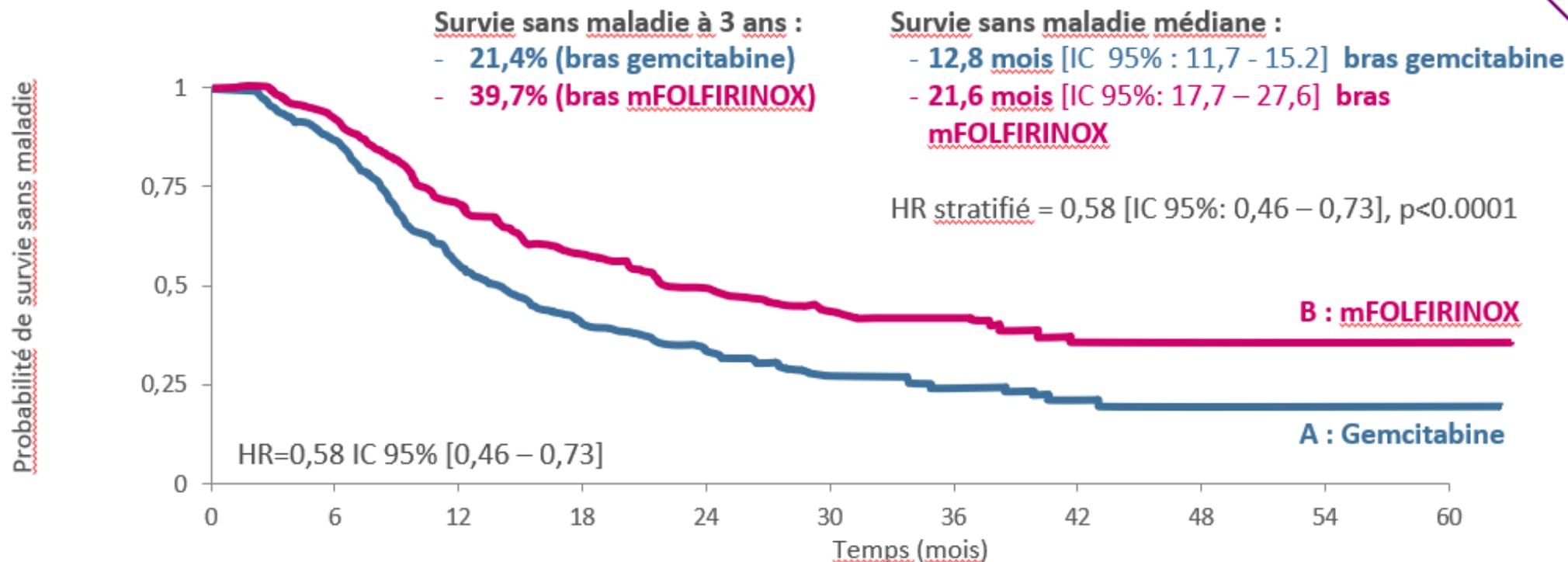
Objectif principal : **survie sans maladie à 3 ans**

T. Conroy, et al., ASCO® 2018, Abs #4001



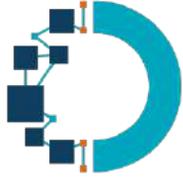
## PRODIGE 24 ; FOLFIRINOX vs gemcitabine en adjuvant

### Survie sans maladie (objectif principal)

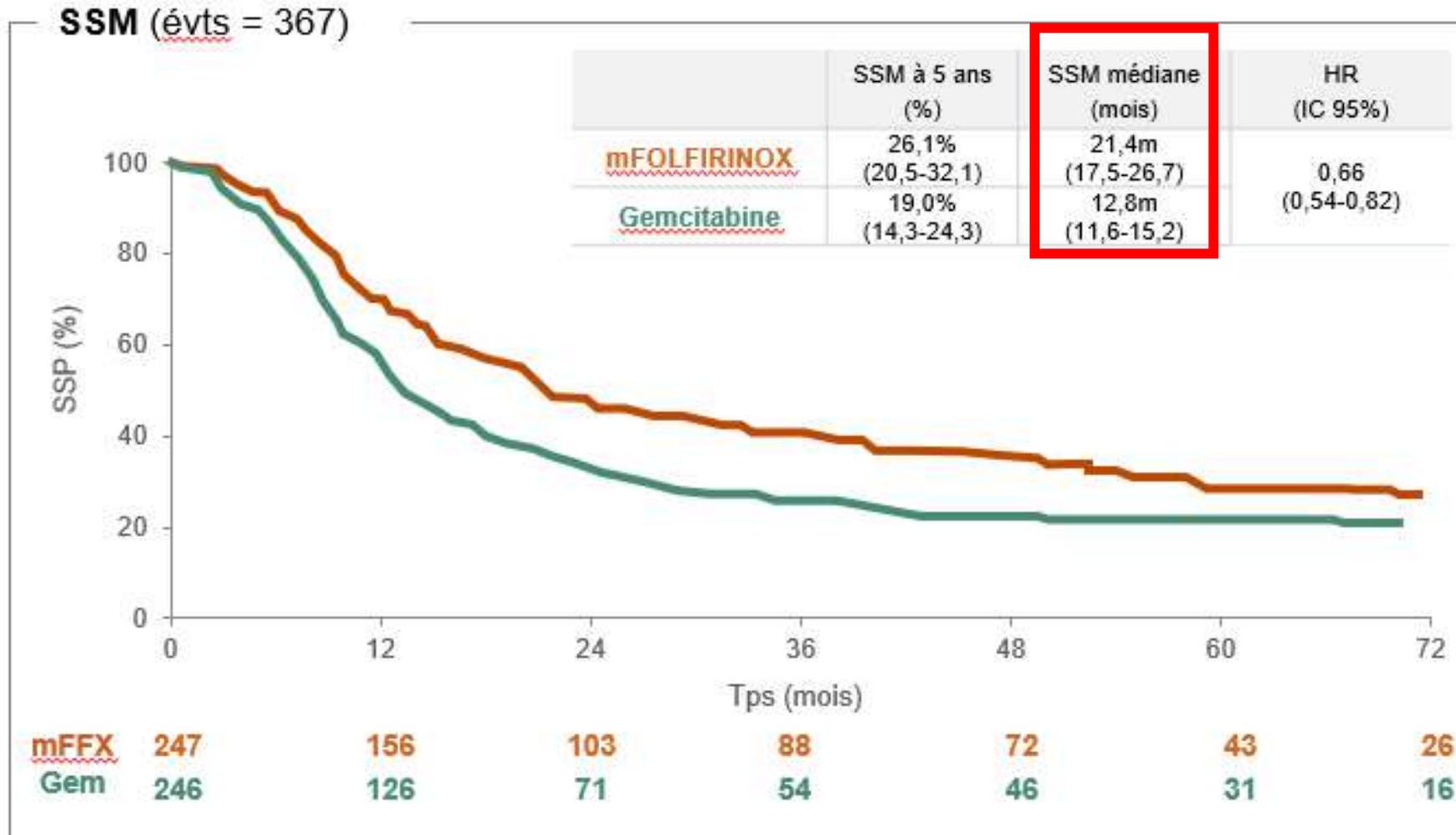


Nb. à risque

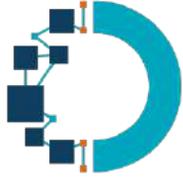
A : Gemcitabine	246	205	127	85	59	32	24	15	10	7	3
B : mFOLFIRINOX	247	210	156	118	80	60	46	29	21	11	2



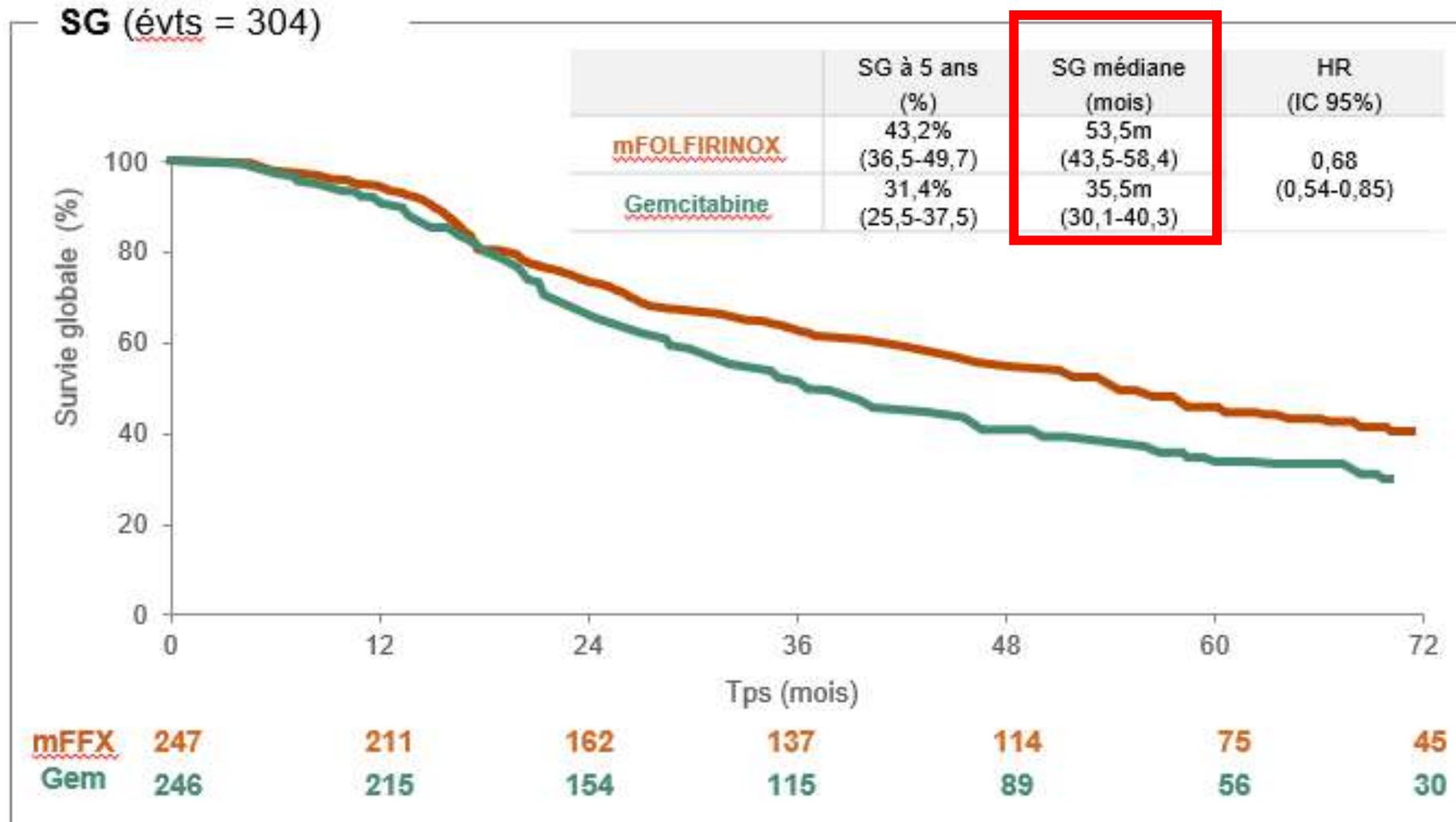
# Mise à jour des résultats à 5 ans : Survie sans maladie

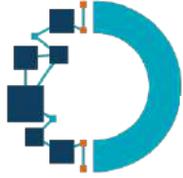


T. Conroy, *et al.*, ASCO® 2018, Abs #4001

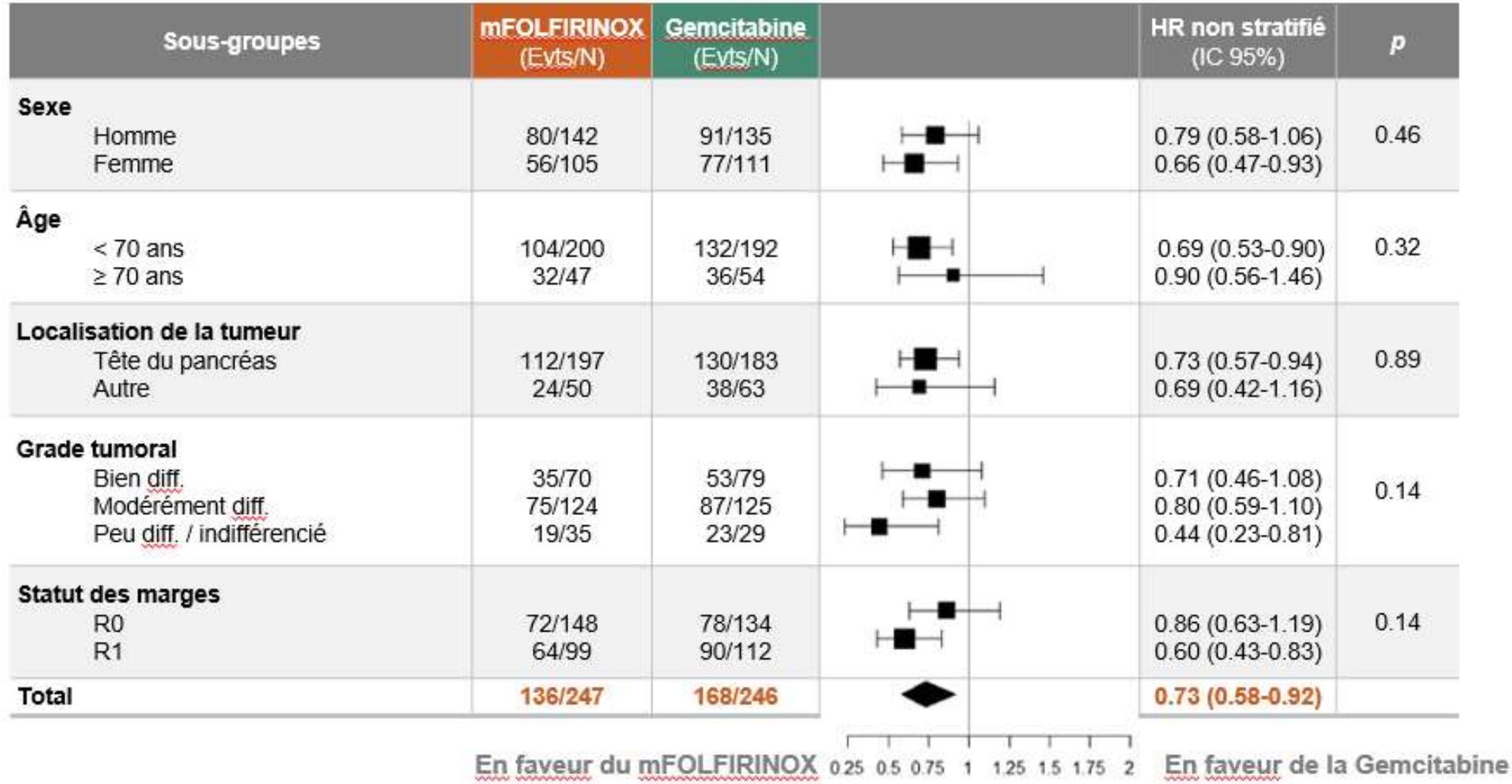


# Mise à jour des résultats à 5 ans : Survie globale





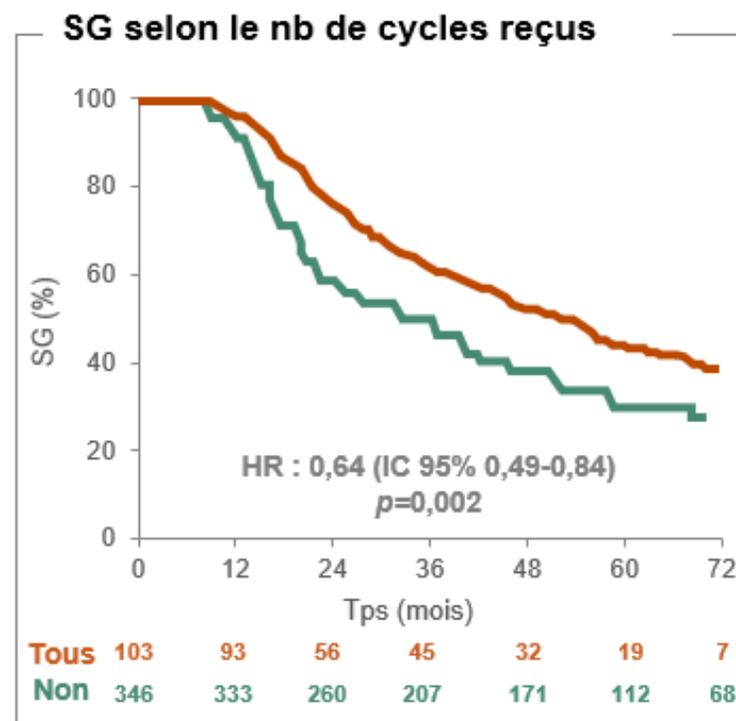
# Analyse en sous groupe de la survie globale





## Facteurs pronostiques : impact des facteurs liés à la chimiothérapie

#=449 #Evts=285 Facteur		SG à 5 ans	HR (95%CI)	p
Dose intensité > 80% pour toutes les molécules	Non	39,2%	1	0,93
	Oui	38,2%	1,01 [0,80-1,28]	
Durée du traitement	< 6 mois	38,0%	1	0,44
	≥ 6 mois	46,1%	0,85 [0,57-1,29]	
Tous les cycles reçus	Non	27,4%	1	<b>0,002</b>
	Oui	41,9%	<b>0,64 [0,49-0,84]</b>	

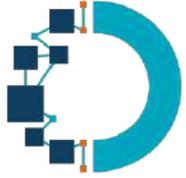




# Discussion

## Mise à jour PRODIGE 24

- Confirmation de l'intérêt majeur et de la place du FOLFIRINOX modifié en adjuvant dans les cancers pancréatiques
- Impact pronostic majeur du fait de recevoir tous les cycles de chimiothérapie, problématique déjà soulevée dans l'étude ESPAC 3 (5FU vs Gmz)... donc adaptations de doses, GCSF....



# Etude NEONAX

Perioperative or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a randomized phase II AIO study

Données  
Sur la  
**CT péri  
-opératoire :**

## PREOPANC

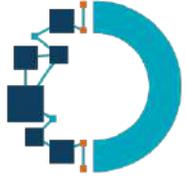
- RCT (Gmz) + Gmz adjuvant *vs* chirurgie puis Gmz
- Pop<sup>o</sup> mixte: borderline et résécables d'emblée
- Initialement *négative* puis amélioration SG

## PANACHE-01

- FOLFOX ou FOLFIRINOX pré-opératoire *vs* chirurgie d'emblée
- Résultats en attente

## APACT

- Gmz *vs* Gmz plus nab-paclitaxel en adjuvant
- Etude négative
- Tempero *et al.*, ASCO<sup>®</sup> 2019



# Etude NEONAX

Perioperative or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a randomized phase II AIO study

## Principaux critères d'inclusion :

- Cancer du pancréas prouvé histo/cytologiquement ( $\leq T3$ , critères NCCN)
- ECOG PS 0-1
- Bilirubine  $\leq 2,5 N$
- **22 centres** en Allemagne (07/2015-10/2019)

Inclusion

Biopsie

R

N=63  
Max. 2 sem.



Max. 2 sem.  
N=64



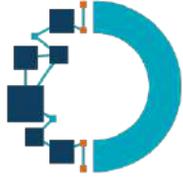
 Nab-paclitaxel, 125mg/m<sup>2</sup> IV 3 sem. /4  
Gemcitabine, 1000mg/m<sup>2</sup> IV 3 sem. /4

## Objectif principal :

- en mITT
- SSM à 18 mois, 55% vs 38%, alpha 5%,  $\beta$  20%

## Objectif secondaires :

- SSM, SG, résection R0 en ITT ; taux de RO bras A ; QdV



# Etude NEONAX

Perioperative or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a randomized phase II AIO study

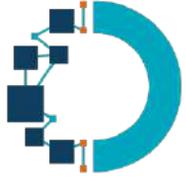
## Taux de réponse (bras A)

Réponse (RECIST 1.1)	Bras A : néo-adjuvant % (n=45)
Contrôle tumoral	93,3 (42)
<b>Réponse objective</b>	<b>28,9 (13)</b>
<b>Réponse</b>	
CR	0,0 (0)
PR	28,9 (13)
SD	64,4 (29)
PD	6,7 (3)
Non évaluables (n=14)	

## Chirurgie

Résection	Bras A : péri-opératoire % (n=59)	Bras B : adjuvant % (n=59)
Taux de résection	69,5 (41)	78,0 (46)
Drops out	30,5 (18)	22,0 (13)
Progression	6,7 (4)	1,7 (1)
Non résécabilité	5,1 (3)	17,0 (10)
Choix du patient	11,9 (7)	3,4 (2)
Toxicité/AEG	6,7 (4)	0,0 (0)

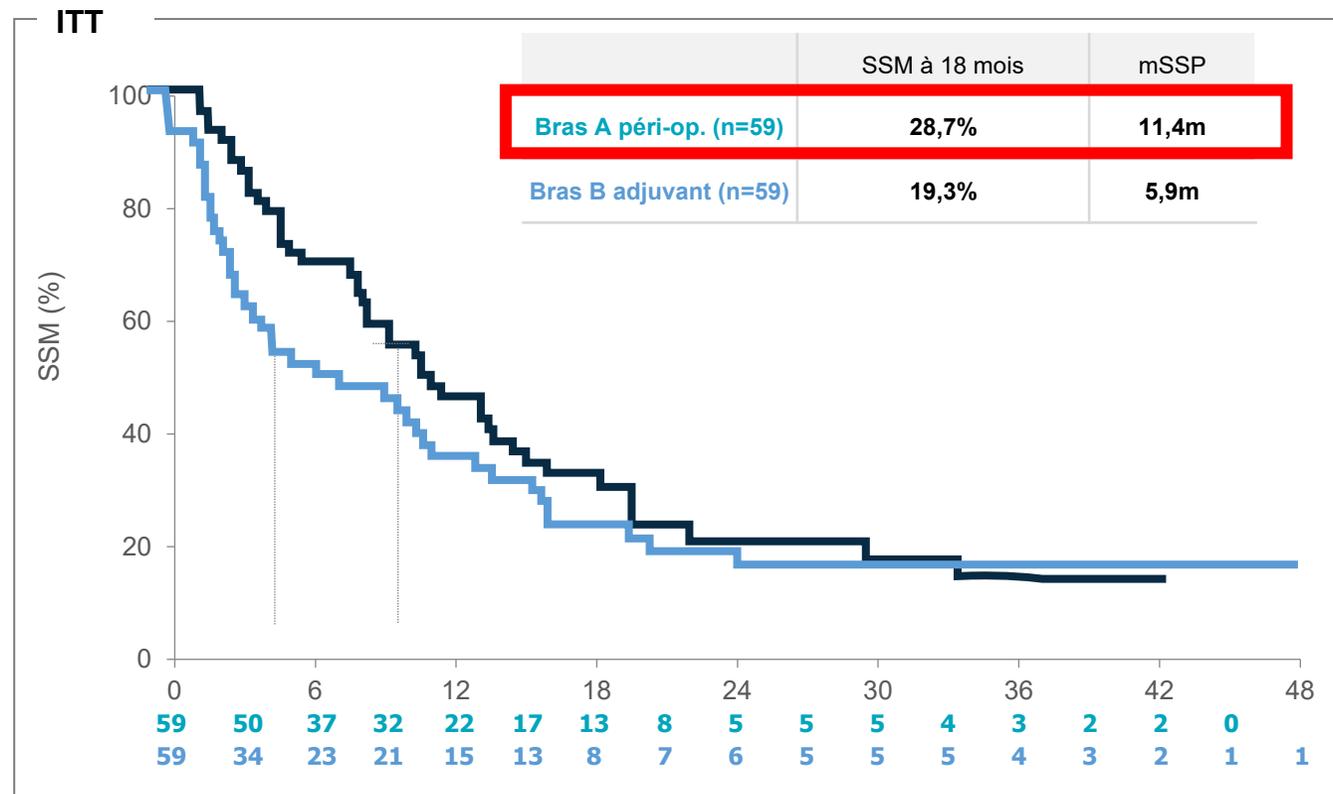
Résection	Bras A : péri-opératoire % (n=41)	Bras B : adjuvant % (n=46)
<b>R0</b>	<b>87,8 (36)</b>	<b>67,4 (31)</b>
R1	7,3 (3)	28,3 (13)
R2	4,9 (2)	4,3 (2)



# Etude NEONAX

Perioperative or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a randomized phase II AIO study

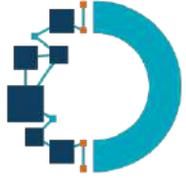
## Résultats : Survie sans maladie



Thomas Seufferlein et al., ESMO® 2021, Abs #LBA56

Temps (mois)

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)



# Etude NEONAX

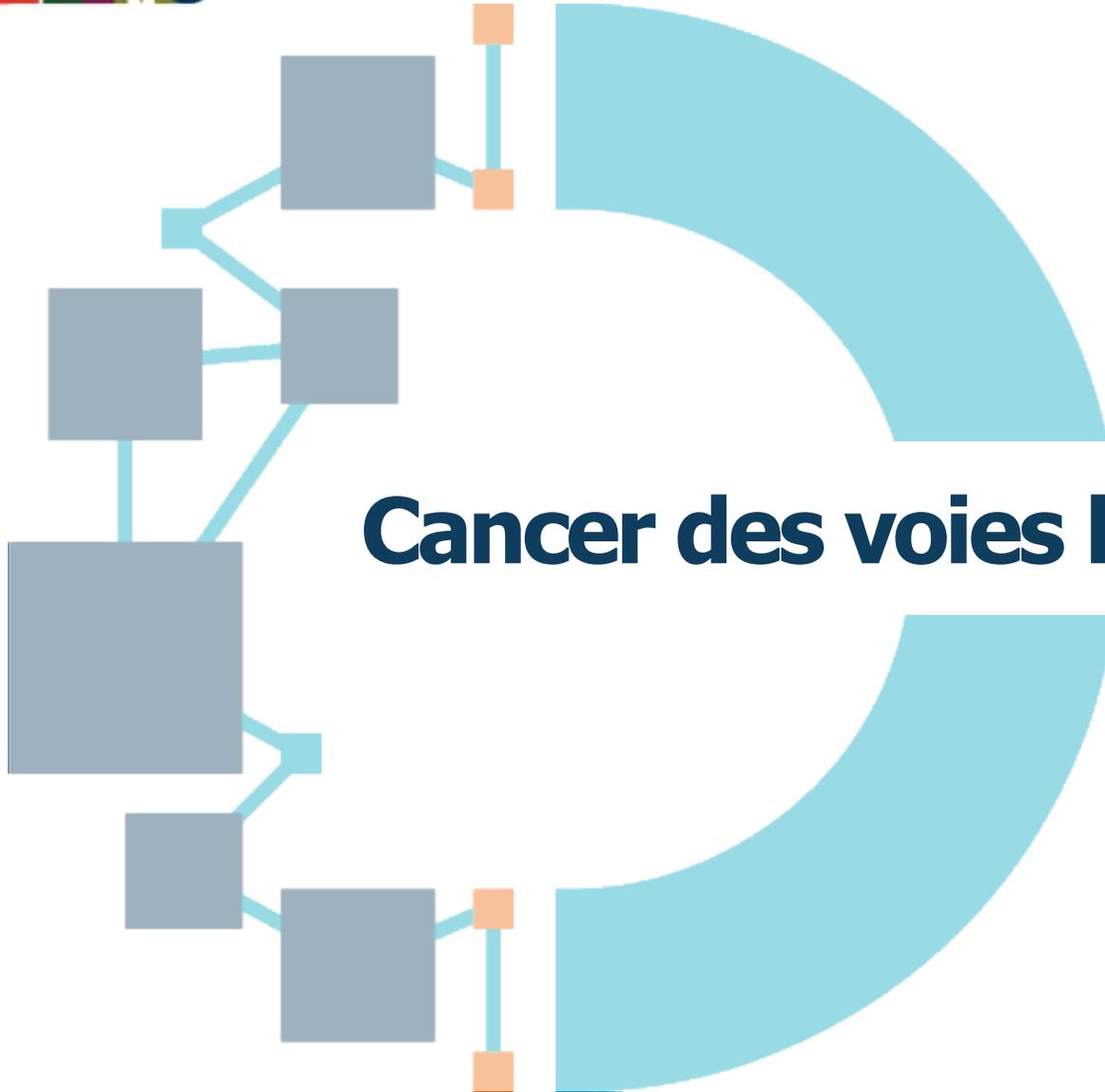
**Perioperative or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a randomized phase II AIO study**

**Etude négative** : sur les critères pré définis dans l'étude mais **l'analyse sur la population ITT : en faveur de la chimiothérapie péri-opératoire** (mSSP bras A : 11,4 mois vs bras B : 5,9 mois)

La chimiothérapie néoadjuvante par gemcitabine plus nab-paclitaxel montrait

- Un taux de réponse satisfaisant avec RO 29%
- Un taux de résection R0 élevé (87,8% vs 67,4% avec la chirurgie d'emblée)
- 90% des patients du bras A ont reçu les 2 cycles de CT pré-op. tandis que seulement 42% des patients du bras B ont commencé la CT post-op. (et moins de 1/3 ont reçus les 6 cycles prévus)

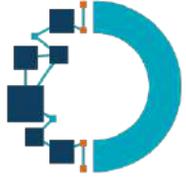
**Rationnel ++ pour CT néoadjuvante dans les cancers du pancréas d'emblée résécables,  
en attente des études PANACHE-01 et ALLIANCE 021806  
évaluant la stratégie péri-opératoire vs adjuvant avec une CT par FOLFIRINOX**



# Cancer des voies biliaires

---

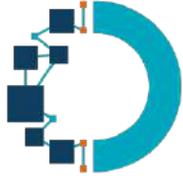
---



# Etude NIFE

## Nal-IRI (irinotécan liposomal) et cancers digestifs

- Phase III NAPOLI-1 en L2 de l'ADK du pancréas avancé :  
Nal-IRI + 5FU/AF > 5FU/AF (Lancet 2016)
- Phase IIR NIFTY en L2 du CCK avancé :  
Nal-IRI + 5FU/AF > 5FU/AF (population coréenne, ASCO® 2021)



# Etude NIFE

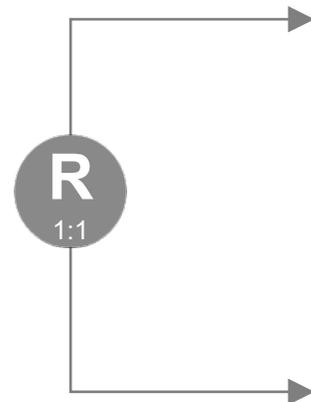
**Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer, a randomized phase II study of the AIO biliary tract cancer group**

## Critères inclusion

- CCK intra-/extrahépatique
- Non pré-traités
- ECOG PS 0-1
- Maladie mesurable RECIST v1.1

## Stratification

- CCK intra vs extraH
- ECOG PS 0 vs. 1
- Sexe M vs F



## Bras A n=46

Nal-IRI 70mg/m<sup>2</sup> J1  
5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> J1-2  
Leucovorine 400mg/m<sup>2</sup> J1  
Cycle ttes 2 sem.

## Bras B n=46

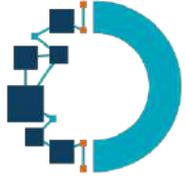
Cisplatine 25mg/m<sup>2</sup> J1,J8  
Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> J1,J8  
Cycle ttes 3 sem.

## Critère principal :

- SSP à 4 Mois

## Critères secondaires :

- SSP, SG
- RO (RECIST v1.1)
- Tolérance (CTC-AE)
- QdV



# Etude NIFE

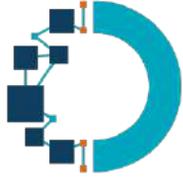
**Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer, a randomized phase II study of the AIO biliary tract cancer group**

## Tolérance

Bras A : plus de toxicités digestives

Bras B : plus d'hématotoxicité

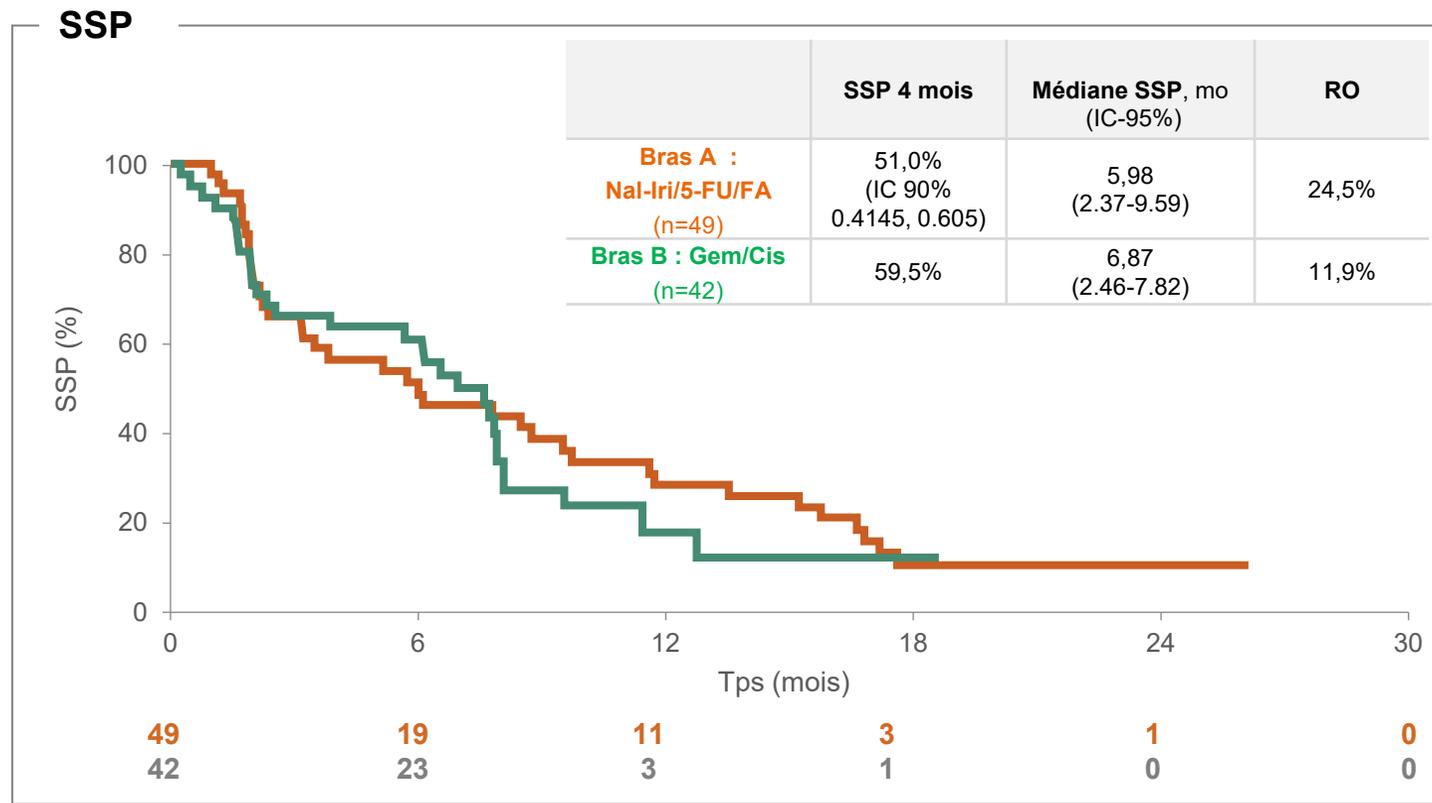
Effets secondaires grade 3-4	Bras A Nal-Iri/5-FU/FA (n=49)	Bras B Gem/Cis (n=42)
Anémie	4,1%	<b>26,2%</b>
Neutropénie	10,2%	<b>21,4%</b>
Thrombocytopénie	2,0%	<b>9,5%</b>
Mucite	<b>2,0%</b>	0%
Diarrhée	<b>22,4%</b>	2,4%
Nausée	<b>12,2%</b>	0%
Fatigue	4,1%	2,4%
Durée du traitement (mois)	5,8	5,5



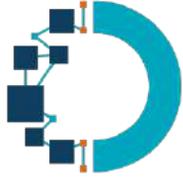
# Etude NIFE

**Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer, a randomized phase II study of the AIO biliary tract cancer group**

- **SSP** (critère principal)  
→ Etude positive

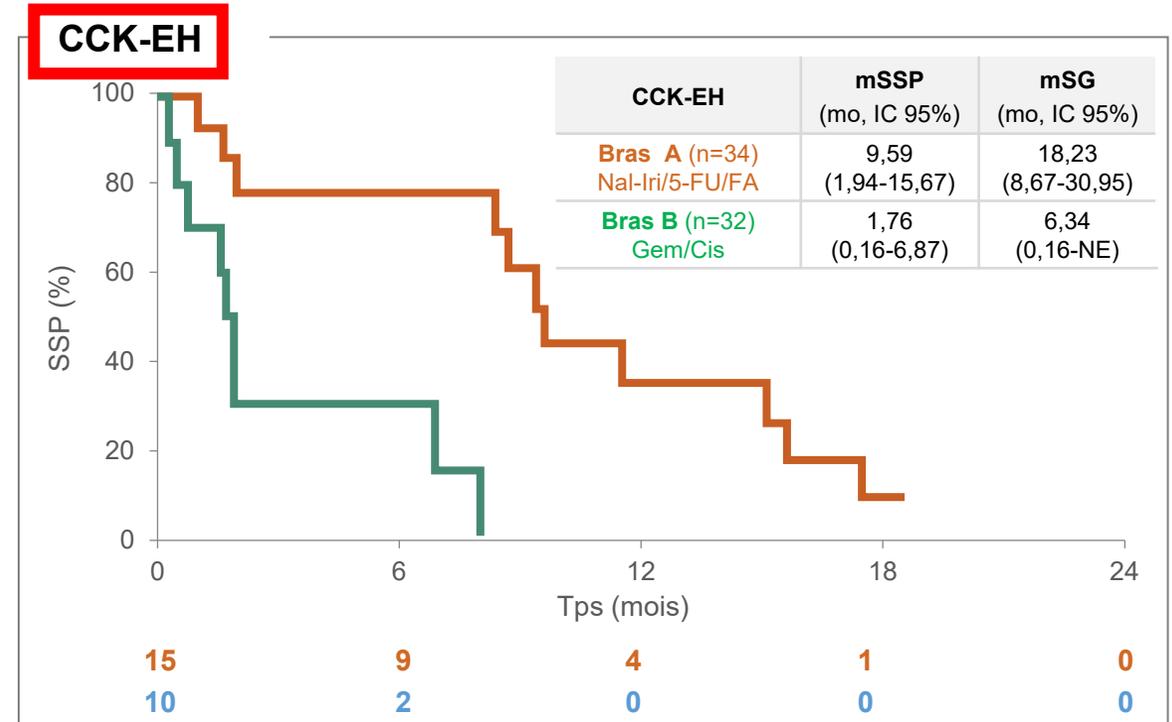
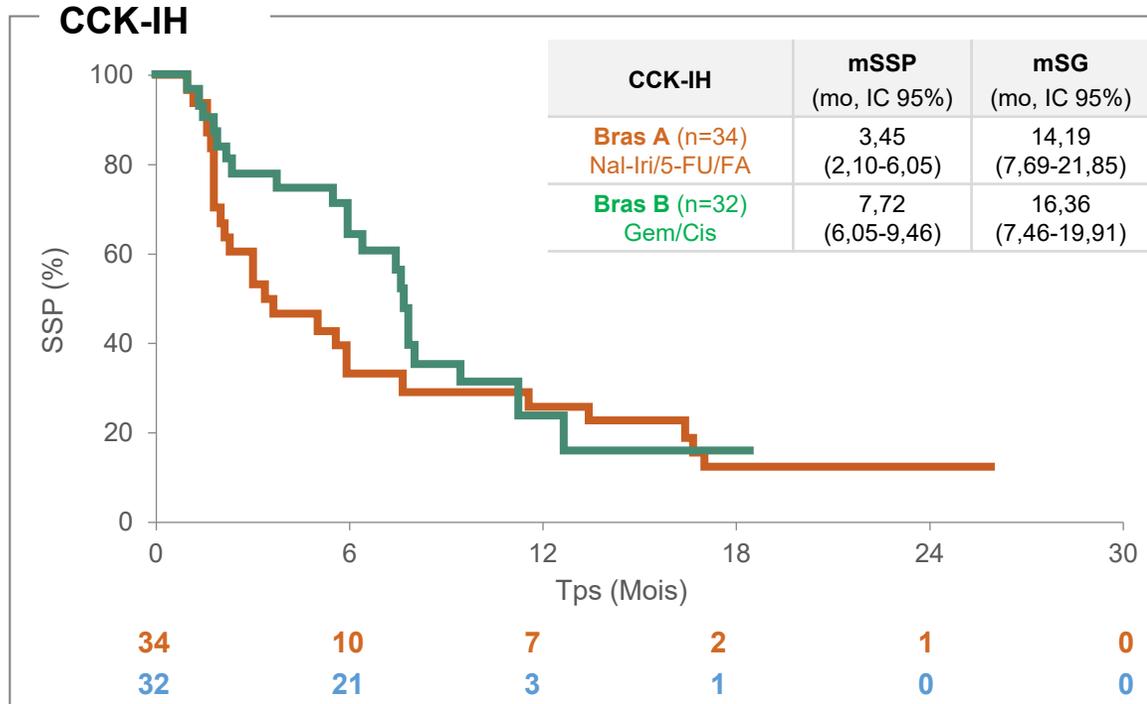


- **Taux de RO** bras A vs B :  
24,5 vs 11,9%



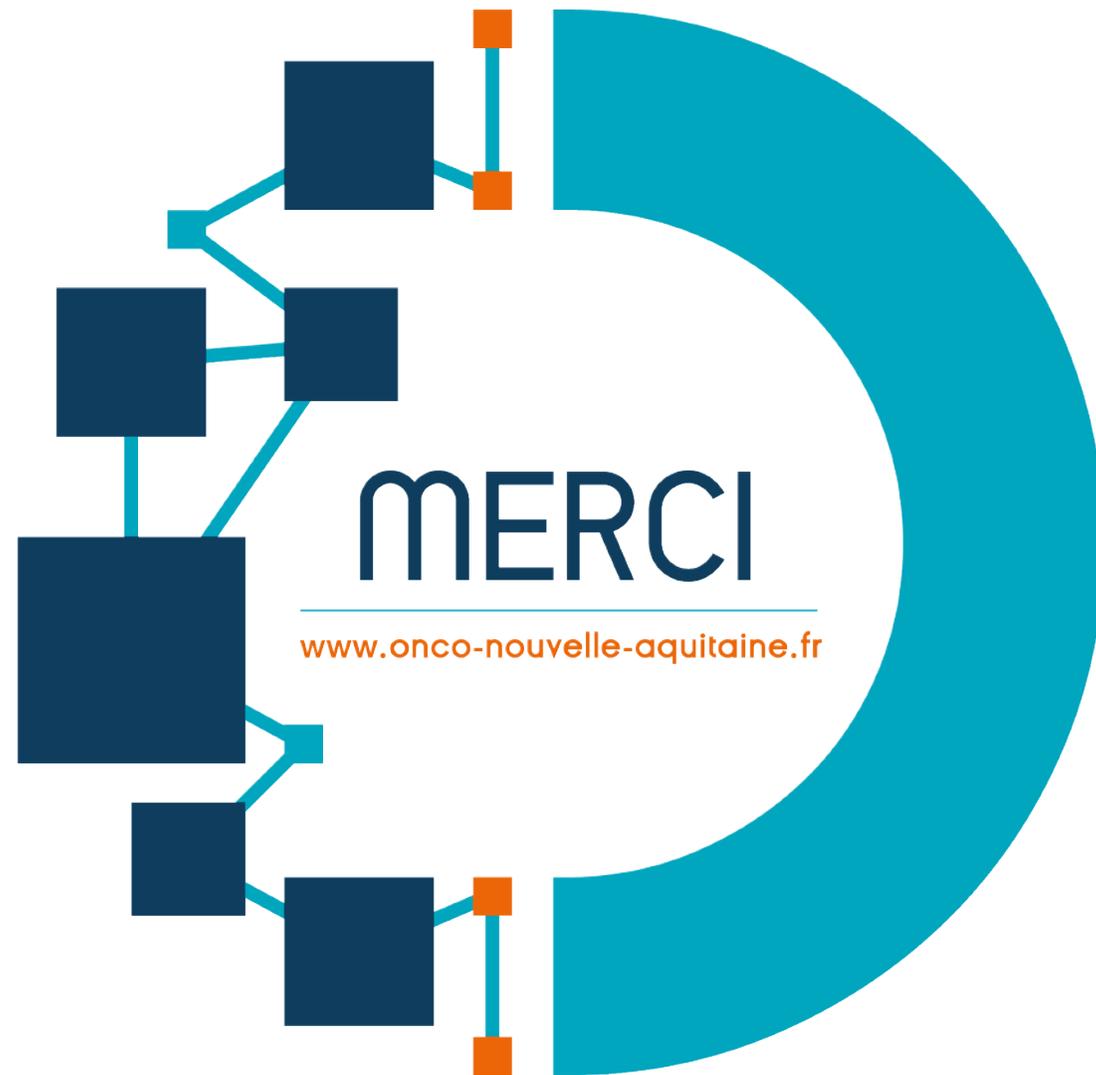
# Etude NIFE : NaI-IRI + 5FU/AF vs GemCis en L1 du CCK avancé

- SSP selon caractère intra ou extra hépatique du CCK (analyse pré-spécifiée)



Test for heterogeneity (Cox regression) : PFS p=0,0018; OS p=0,0519

➤ Intérêt du 5FU/NaI-IRI en L1 du CCK avancé en particulier pour les formes extra-hépatiques. A confirmer.



MERCI

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)



# Actualités dans les tumeurs oeso-gastriques

**Esmo 2021**

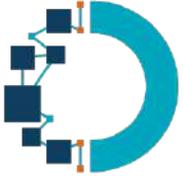
14 Octobre 2021

---

**Domaine de la Tuilerie**

---

**David TOUGERON**



# **JUPITER-06 : A randomized, double-blind, phase III study of toripalimab versus placebo in combination with first-line chemotherapy for treatment naive advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)**

Rui-Hua Xu et al. ESMO® 2021, Abs # 1373MO



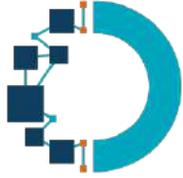
# Étude JUPITER-06 : CT +/- toripalimab en L1 du CEO avancé

## Contexte

- **Phases III montrant le bénéfice des anti-PD-1 dans le traitement du CEO avancé**
  - CheckMate 648 : Nivo + CT vs CT ou Nivo + Ipi vs CT (ASCO®2021, Abs #LBA4001)
  - KEYNOTE 590 : pembro + CT vs CT (ADK + CEO) (ESMO® 2020 LBA#8 )
  - ESCORT-1st : Camrelizumab + CT vs CT (ASCO®2021, Abs #4000)
- **Étude JUPITER-06 :**
  - nouvelle phase III chinoise avec le toripalimab, anticorps anti-PD-1



**Paclitaxel-cisplatine (CT) +/- toripalimab en L1  
du CEO avancé et/ou métastatique.**



# Étude JUPITER-06 : CT +/- toripalimab en L1 du CEO avancé

## Design

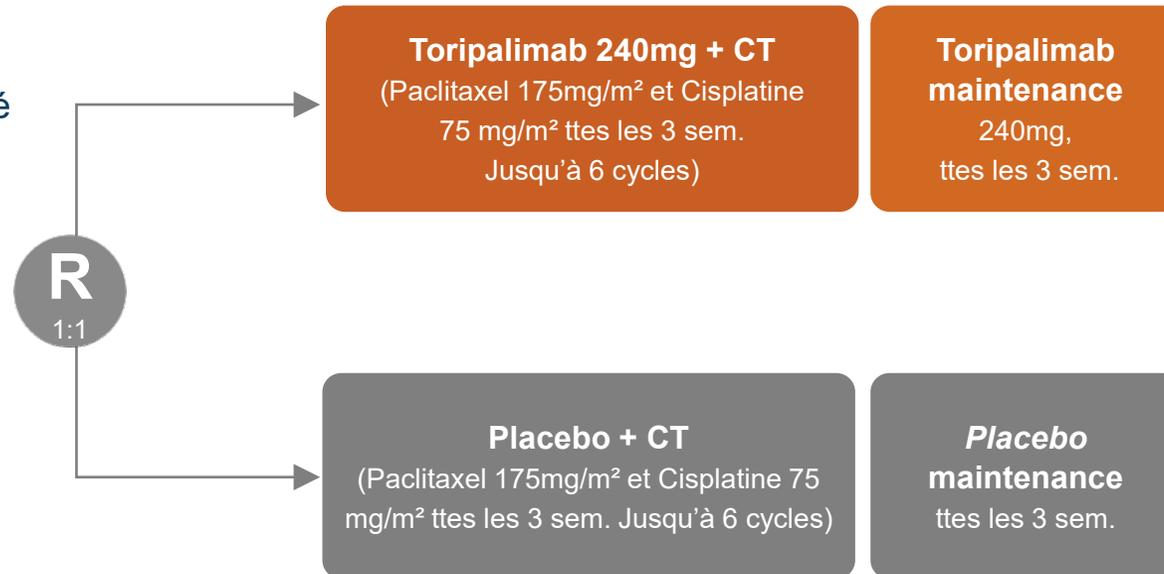
- Phase III chinoise

### Critères d'inclusion

- CEO avancés/M+ confirmé histologiquement
- Non pré-traités
- ECOG PS 0 ou 1
- Maladie mesurable (RECIST v1.1)

### Stratification

- RT antérieure (oui vs non)
- ECOG PS 0 vs 1



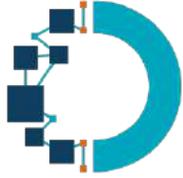
### Co-primaires principaux :

- SSP (revue centralisée)
- RECIST et SG

### Critères secondaires :

- SSP (investigateurs, RO, DoR, DCR, SSP 1 an et 2 ans & RR, tolérance, et QdV)

*Jusqu'à progression, toxicité, retrait du consentement, ou un maximum de 2 ans de traitement*



# Étude JUPITER-06 : CT +/- toripalimab en L1 du CEO avancé

- **Caractéristiques des patients** (Data cut-off date : 22 mars 2021)

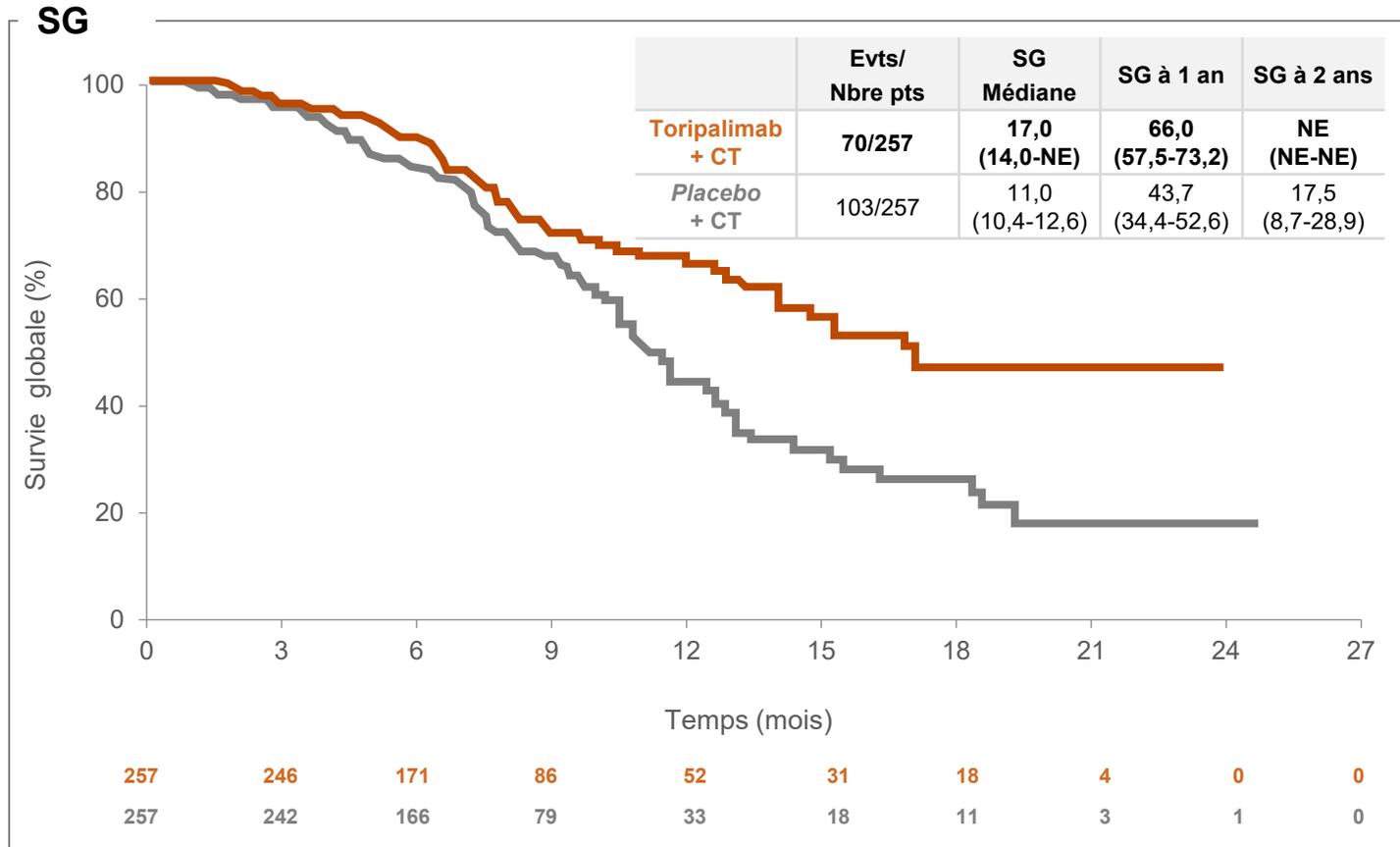
Caractéristiques	Toripalimab + CT N=257 ; n (%)	Placebo + CT N=257 ; n (%)
Âge médian (intervalle), an	63,0 (20-75)	62,0 (40-74)
≥ 65 ans	101 (39,3)	94 (36,6)
Sexe M	217 (84,4)	220 (85,6)
RT antérieure	35 (13,6)	34 (13,2)
ECOG PS 1	191 (74,3)	192 (74,7)
<b>Stade de la maladie à l'inclusion</b>		
Récidive ou non résécable	50 (19,5)	59 (23,0)
Métastatique	206 (80,2)	198 (77,0)
Non évaluable	1 (0,4)	0
<b>PD-L1 IHC</b>		
CPS < 1	43 (16,7)	44 (17,1)
CPS ≥ 1	201 (78,2)	200 (77,8)
CPS < 10	129 (50,2)	147 (57,2)
CPS ≥ 10	115 (44,7)	97 (37,7)
Inconnu	13 (5,1)	13 (5,1)

R-H. Xu et al. ESMO® 2021, Abs # 1373MO



# Étude JUPITER-06 : CT +/- toripalimab en L1 du CEO avancé

## Résultats



- HR pour la survie
  - 0,58 (IC 95% 0,425-0,783)
  - $p = 0,00036$
- HR selon expression PD-L1 :
  - CPS  $\geq 1$  : 15,2 vs 10,9 mois,  
HR = 0,61 (IC 95% 0,435-0,870)
  - CPS  $< 1$  : NE vs 11,6 mois,  
HR = 0,61 (IC 95% 0,297-1,247)



# **Sintilimab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer : first results of the phase 3 ORIENT-15 study**

Lin Shen, et al., ESMO® 2021, Abs #LBA52

# Étude ORIENT 15 : Carcinomes épidermoïdes avancés de l'œsophage

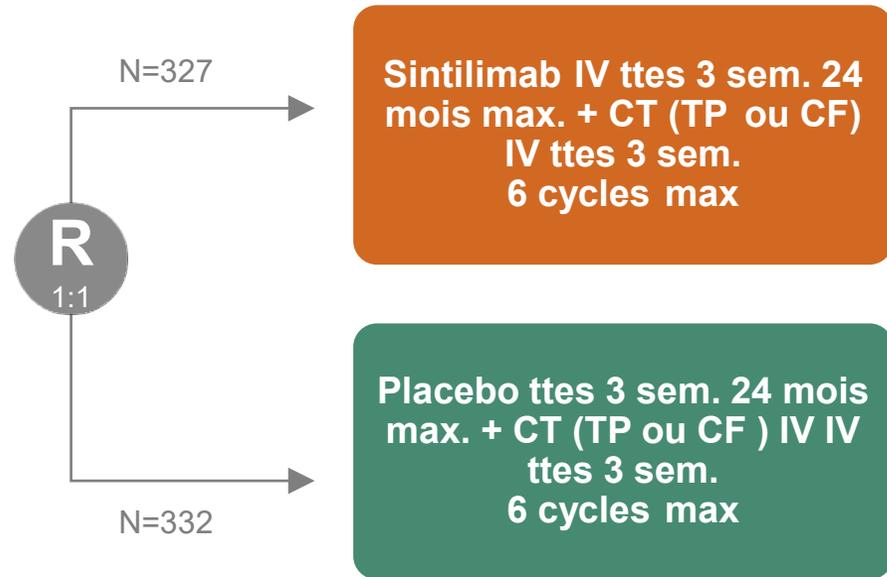
- Etude dédiée aux Carcinomes épidermoïdes de l'œsophage
  - Sintilimab est un anticorps monoclonal anti-PD-1
  - ORIENT-15 : étude multicentrique phase 3 randomisée

## Critères d'éligibilité

- Carcinome épidermoïde non résecable localement avancé ou métastatique
- Âge  $\geq 18$  ans
- ECOG PS 0 ou 1
- Lésion mesurable selon RECIST v1.1

## Facteurs de Stratification

- PD-L1 (TPS  $< 10\%$  ou  $\geq 10\%$ )
- ECOG PS (0 ou 1)
- Métastases hépatiques (oui ou non)
- CT (**TP** ou **CF**)



## Objectif primaire :

- SG chez les patients avec un CPS  $\geq 10$
- SG chez tous les patients randomisés

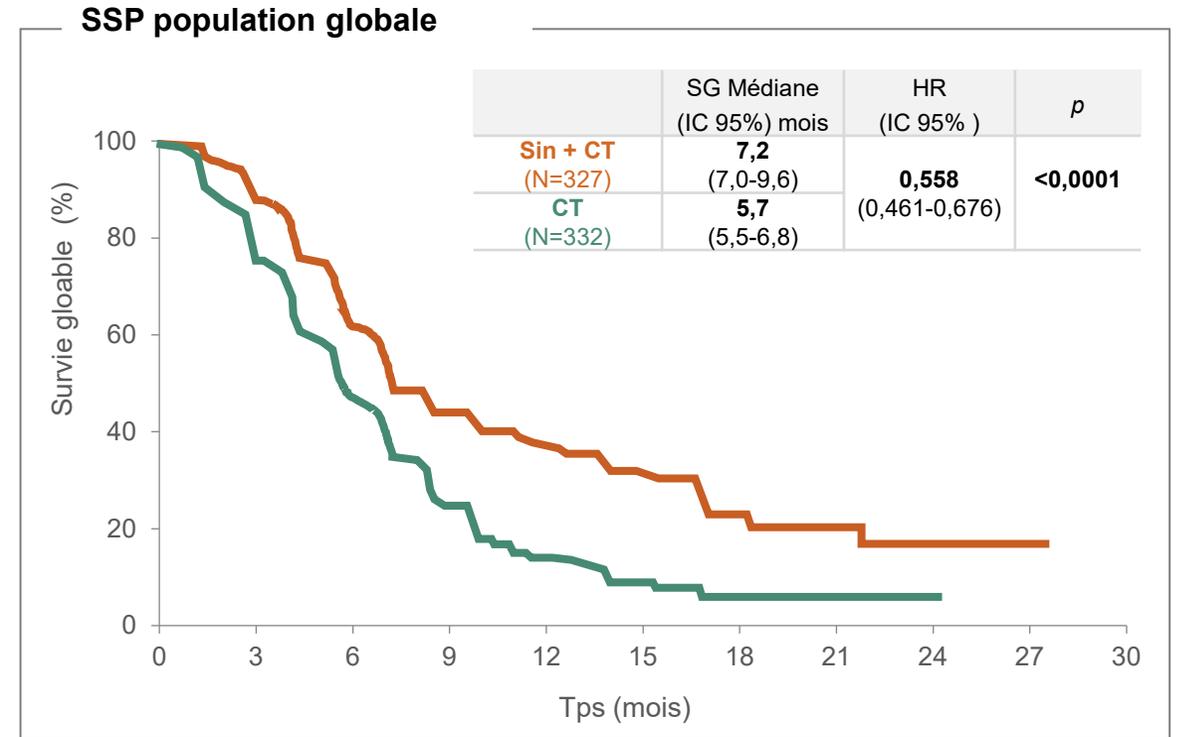
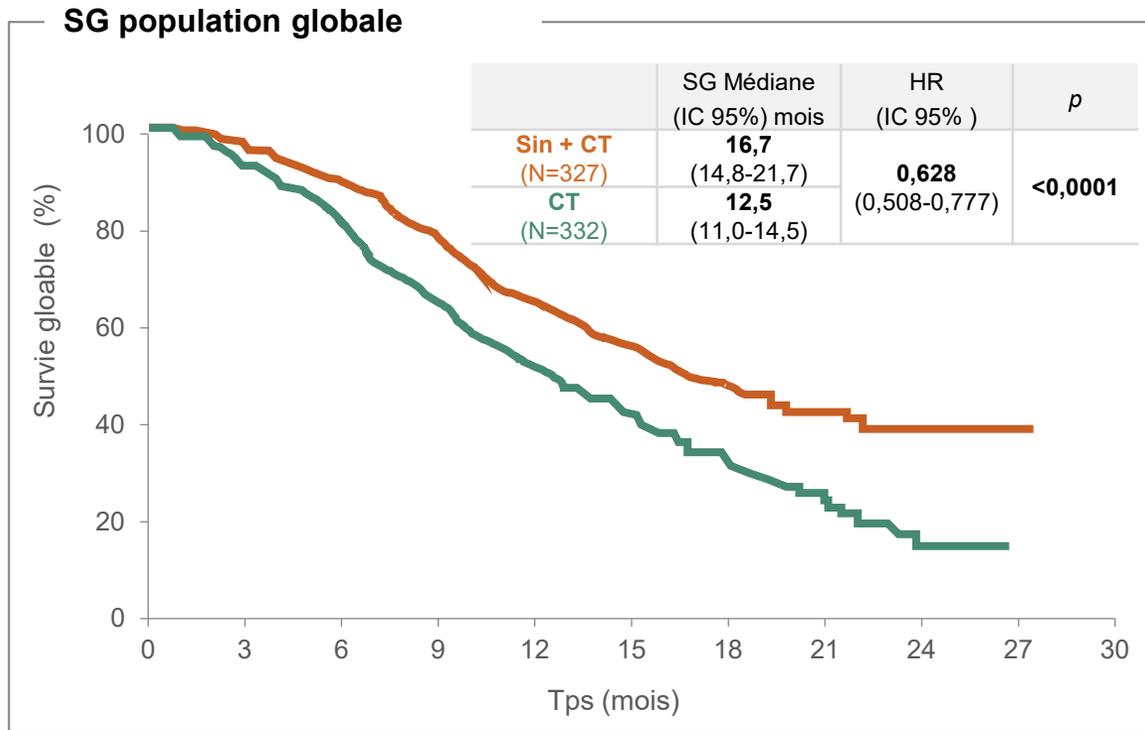
## Objectifs secondaires :

- SSP, ORR, DCR, et DoR par investigateur

➤ **Attention : Population chinoise (97%) et PD-L1 CPS  $\geq 10$  : 58%**

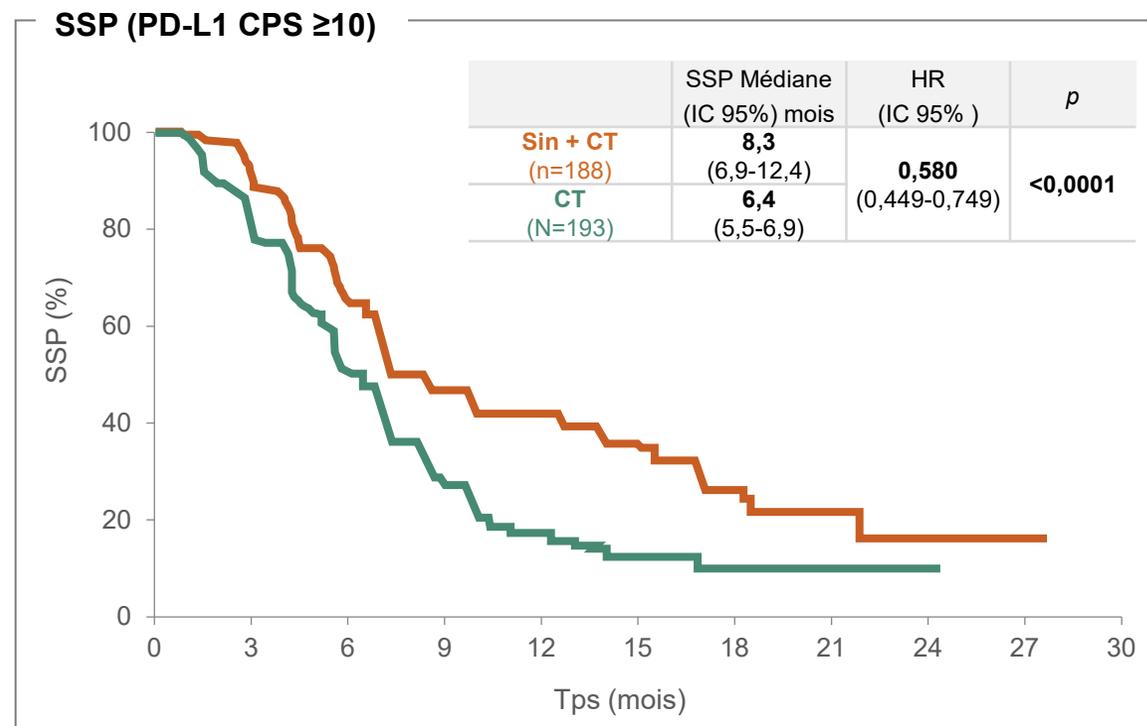
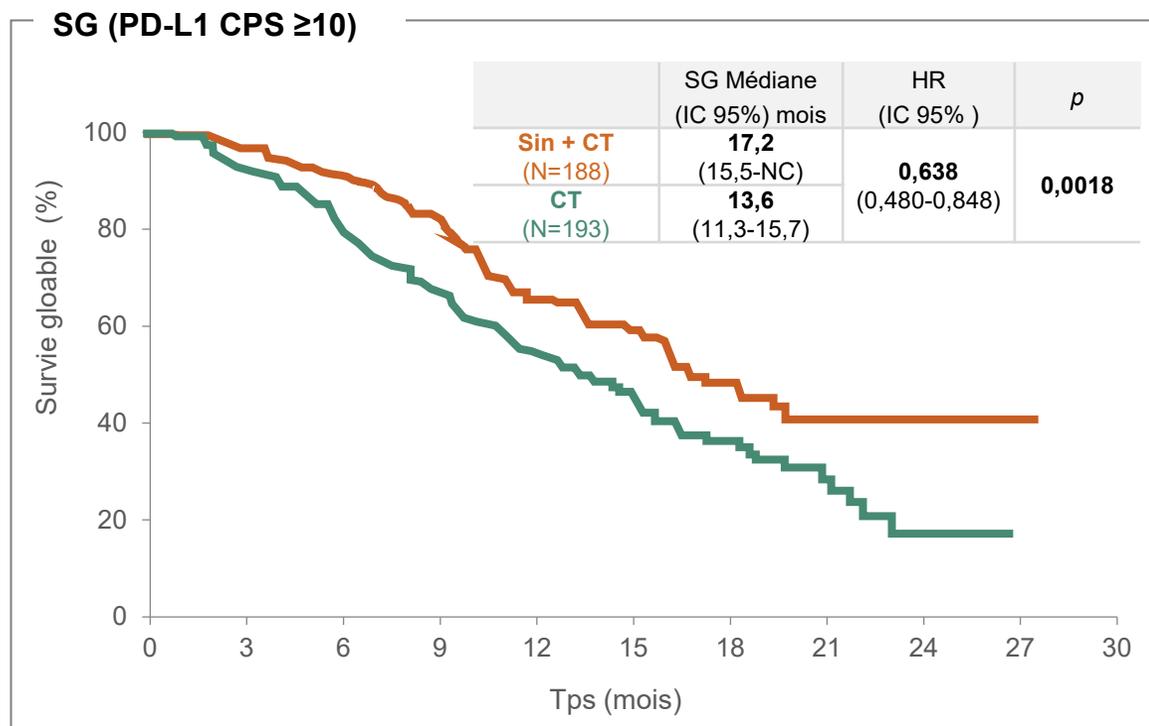
# Étude ORIENT 15 : Carcinome épidermoïde de l'œsophage

## Survie globale et sans progression



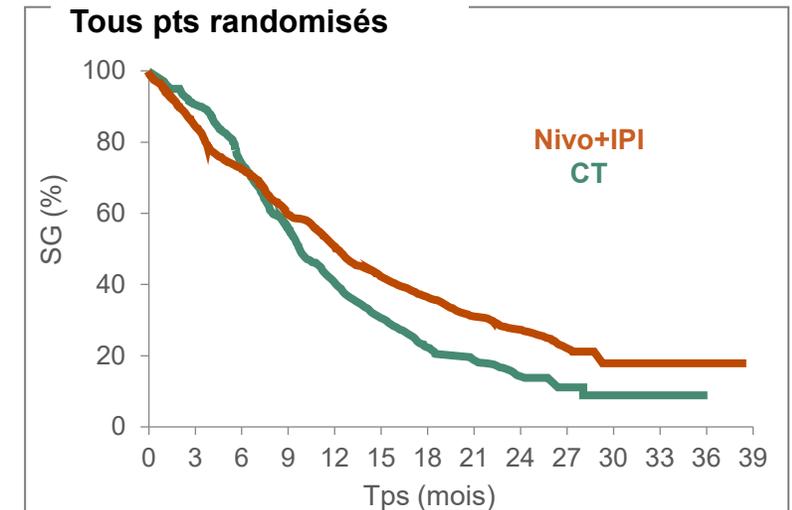
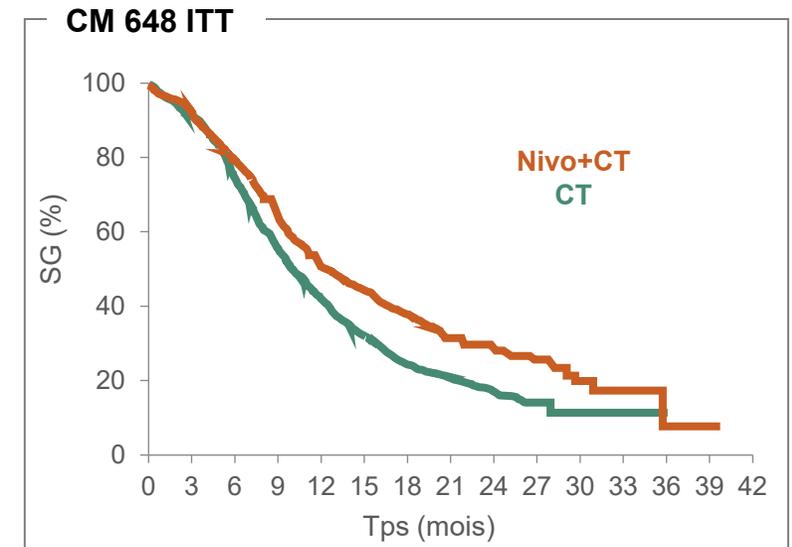
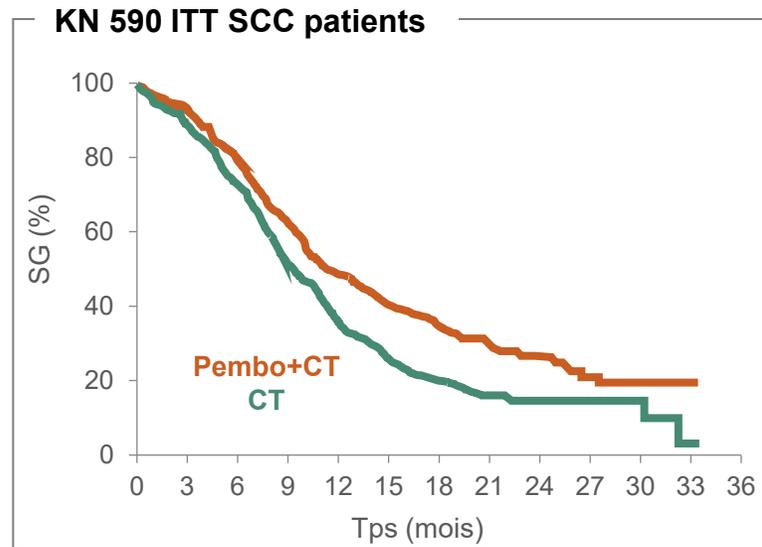
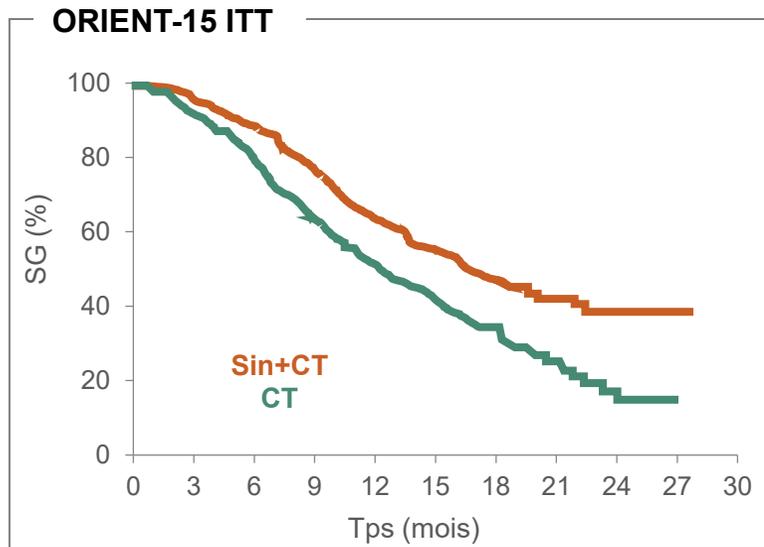
# Étude ORIENT 15 : Carcinome épidermoïde de l'œsophage

## Survie globale et sans progression



➤ **Phase 3 positive dans le groupe des CEO avec CPS ≥10 et même indépendamment du score CPS. A suivre....**

# Carcinome épidermoïde de l'œsophage : Survie globale – FOCUS



Bras contrôle de l'étude ORIENT 15 a une meilleure SG  
Bénéfice supérieur dans cette étude quel que soit le statut PD-L1 ?  
Effet de la molécule. Biais de population ? Biais de la chimiothérapie « backbone »

# Carcinome épidermoïde de l'œsophage : Survie globale – FOCUS

## Perspective

	KEYNOTE- 590	CheckMate 648	ORIENT 15	ESCORT-1st
<b>Design</b>	FU/cis/PD-1 vs FU/Cis	PD-1/CTLA-4 vs FU/Cis; FU/Cis/PD-1 vs FU/Cis	Paclitaxel/cis/PD-1 vs paclitaxel/cis	paclitaxel/cis/PD-1 vs paclitaxel/cis
<b>Pays inclueurs</b>	53% Asiatique	70% Asiatique	Chine	Chine
<b>Score PD L1</b>	CPS ≥10 51%	CPS ≥10 NA/TPS ≥10 30%	CPS ≥10 58%/TPS ≥10 36%	TPS ≥10 34%
<b>Survie Globale HR ITT; CPS ≥ 10; CPS &lt;10</b>	0.73 ; <b>0.62</b> ; 0.86	TPS ITT : 0,78 ; et 0,74	<b>0.62</b> ; 0.61 ; 0.63	TPS 0.70* ; 0.52* ; 0.78*
<b>Survie sans prgression (ITT)</b>	0.65	1.26 ; et 0.81	0.55	0.56
<b>Taux de réponse objective (ITT)</b>	<b>45%</b> vs 29%	28% vs 27% Et <b>47%</b> vs 27%	<b>66%</b> vs 45%	72% vs 62%
<b>EIs Grade 3-5</b>	86% vs 83%	34% vs 37% Et 49% vs 37%	60% vs 54%	63% vs 68%



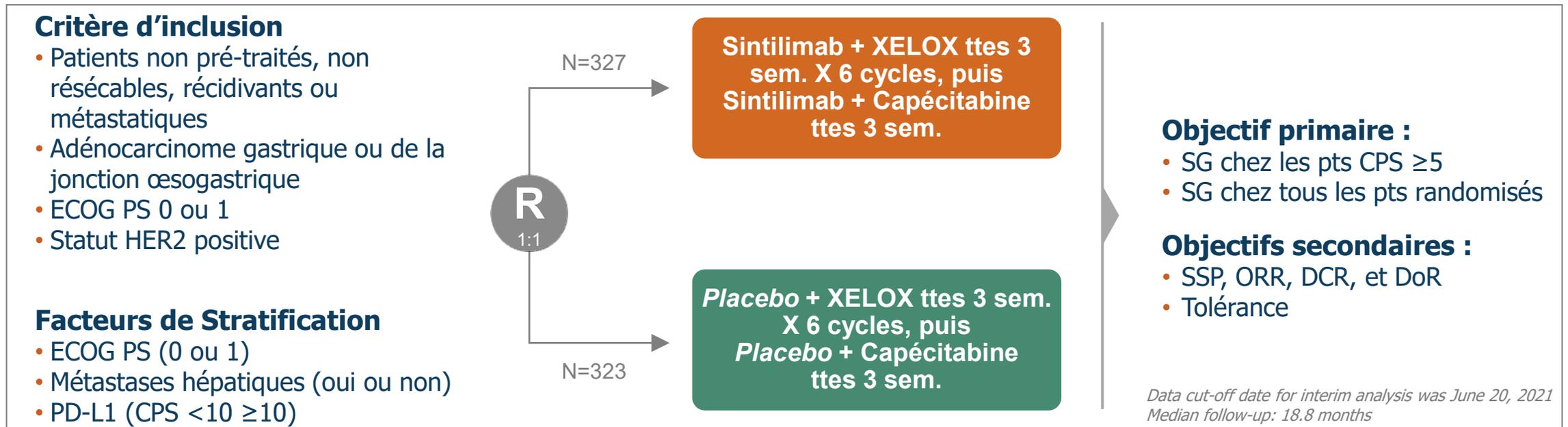
# **Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as the first line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16)**

Jianming Xu, et al., ESMO® 2021, Abs #LBA53

# Étude ORIENT 16 : Design

## Etude dédiée aux adénocarcinomes œsogastriques avancés et métastatiques en L1

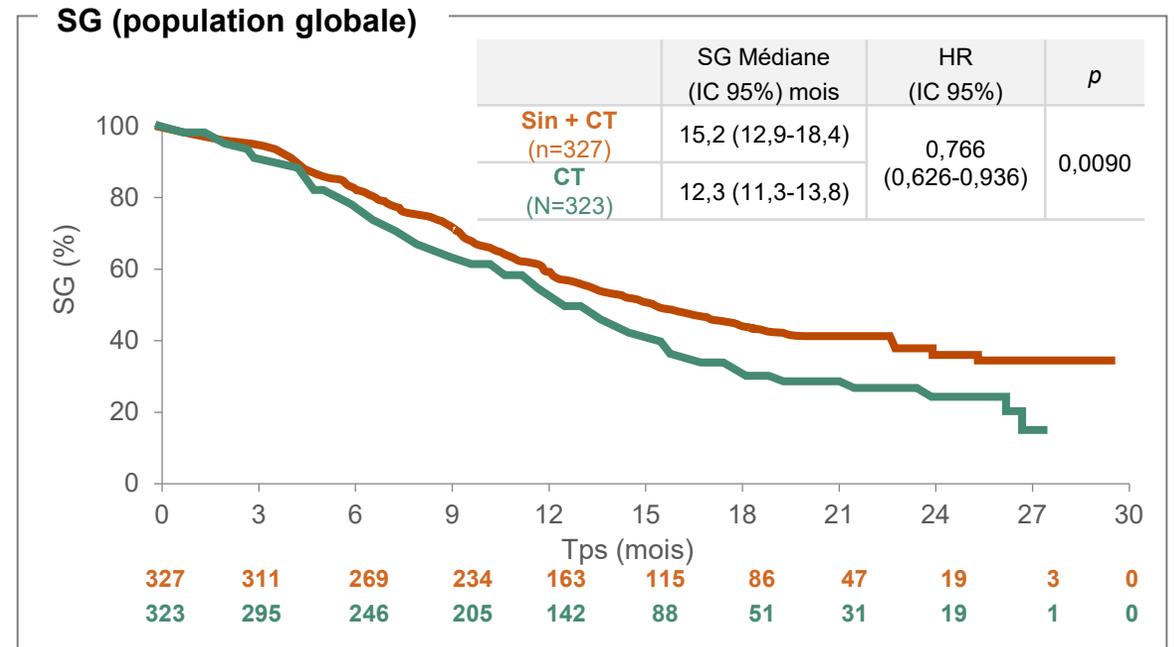
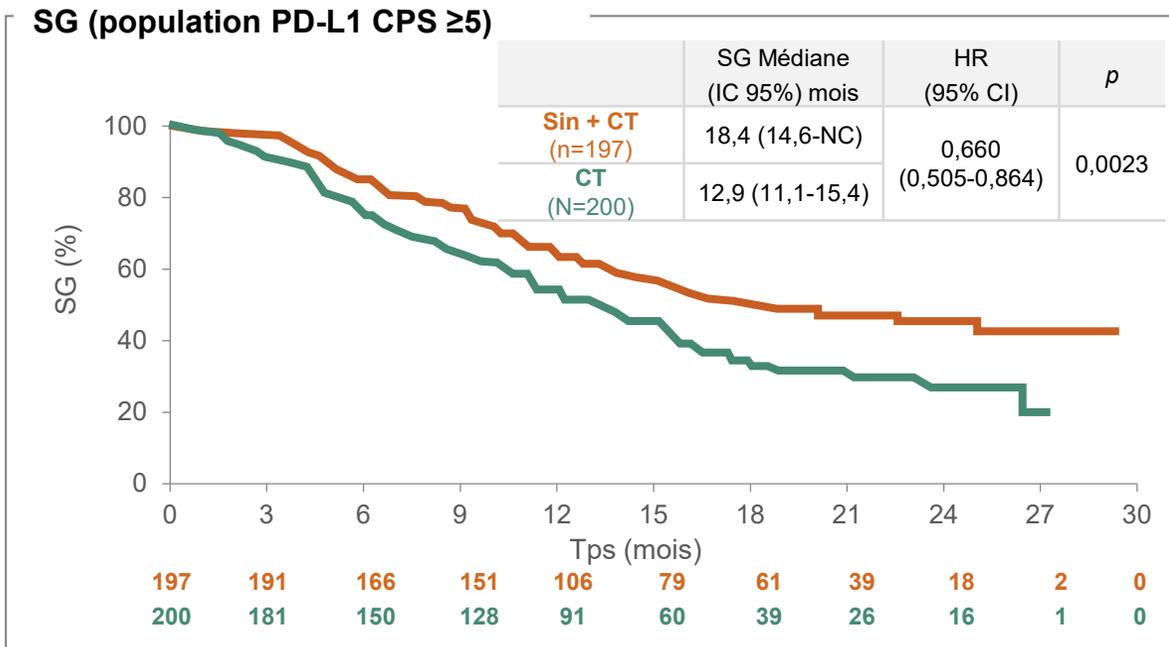
- Sintilimab est un anticorps monoclonal anti-PD-1
- ORIENT-16 : étude multicentrique phase 3 randomisée



➤ **Attention : PD-L1 CPS  $\geq 10$  : 44% - PD-L1 CPS  $\geq 5$  : 60% - PD-L1 CPS  $\geq 1$  : 84%**

# Étude ORIENT 16 : ADK de la jonction œsogastrique L1

## Survie globale

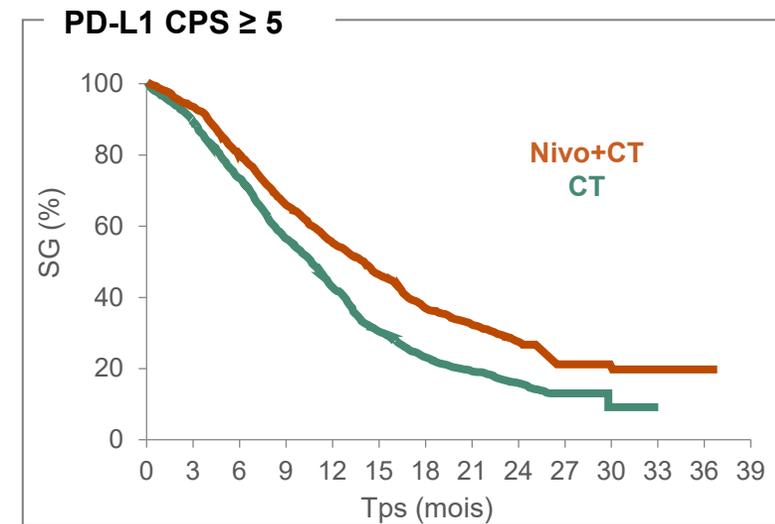
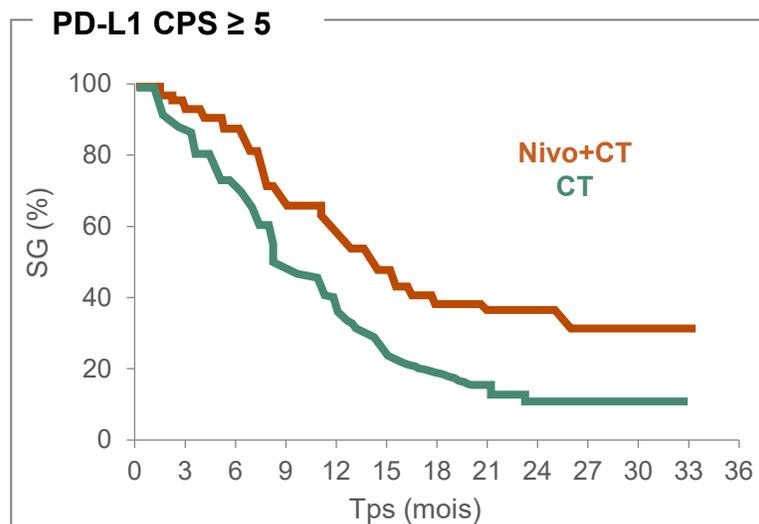
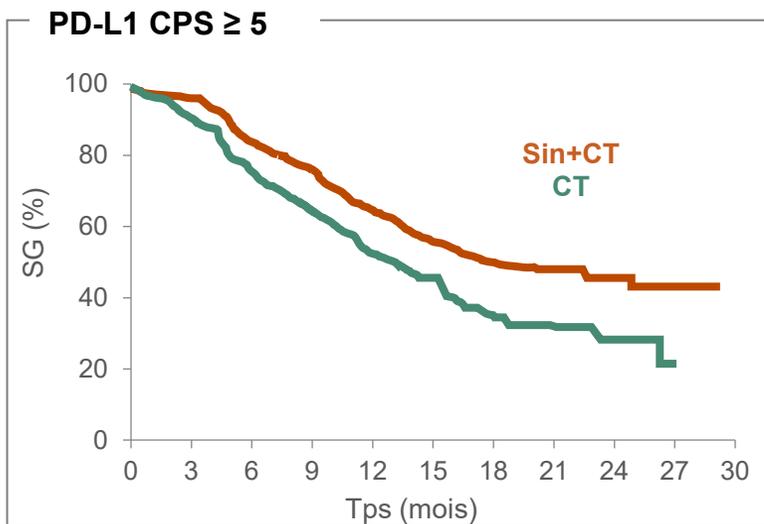
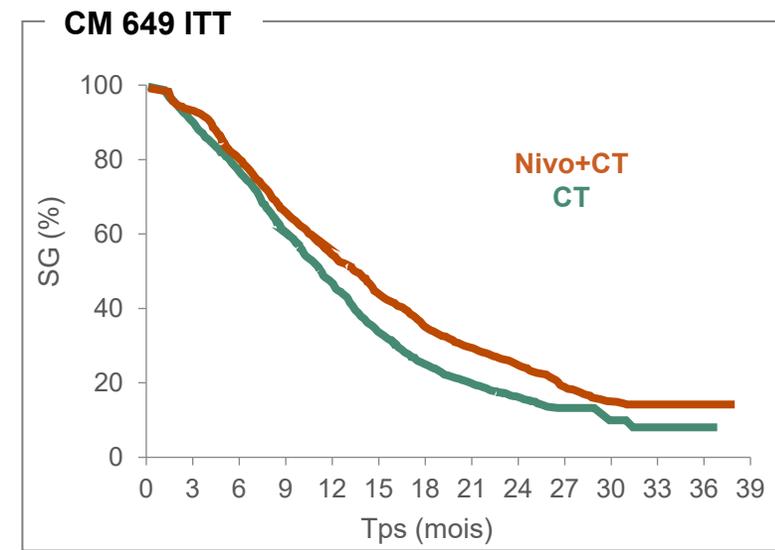
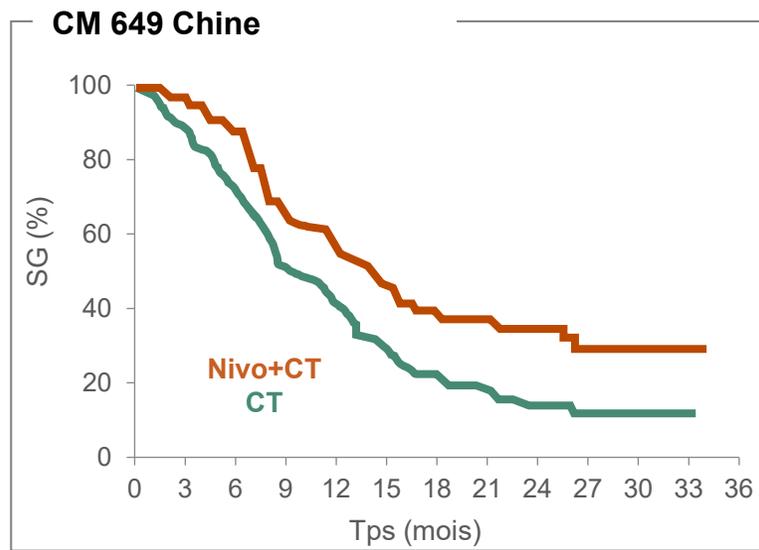
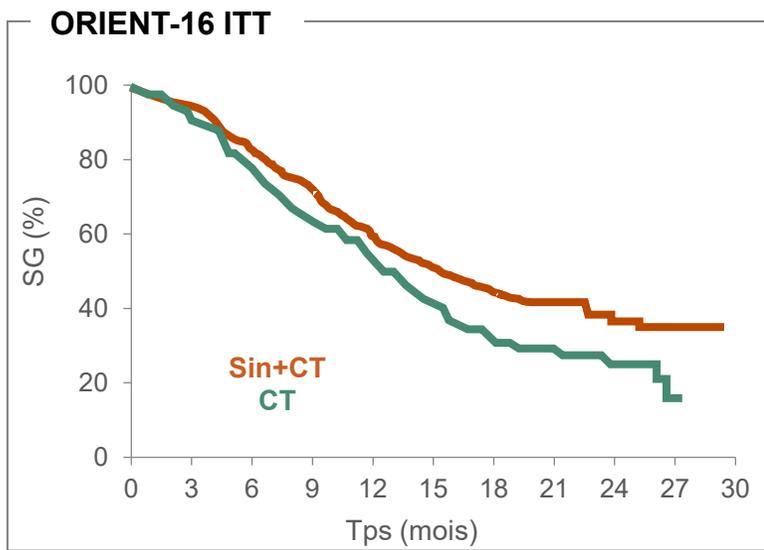


Catégorie	Sous-groupes	Sin + CT (N)	CT (N)	HR (95% CI)	
<b>Tous (N=650)</b>		327	323	0.77 (0.63-0.94)	
<b>Expression PD-L1</b>	CPS ≥ 10	146	142	0.56 (0.41-0.77)	
	CPS ≥ 5	197	200	0.64 (0.49-0.84)	
	CPS ≥ 1	275	271	0.73 (0.58-0.90)	

0,5      0,2      1      2  
Sin+CT      ←      →      CT

**Le bénéfice en survie globale est observé dans tous les sous-groupes pré-spécifiés  
Mais avec un gradient selon le CPS**

# ADK de la JOG L1 : Survie globale FOCUS des études



# ADK de la JOG L1 : Survie globale FOCUS des études

	KEYNOTE 62	CheckMate 649	ORIENT 16
Design	CT PD-1 vs CT PD-1 vs CT	CT/PD-1 vs CT	CT/PD-1 vs CT
Pays inclueurs	US/ Europe/ Australie 58%	US 17%, Asie 23% reste 60%	Chine
Taux de CPS ≥ 5	NA (37% CPS ≥ 10)	<b>60%</b>	<b>62%</b>
Survie globale HR ITT ; CPS ≥ 5 ; CPS <5	NA; CPS ≥1 0.85*; NA; NA and 0.91; NA; NA	0.80; 0.71; 0.94	0.76; 0.66; NA
Survie sans progression (ITT)	0.84* et 1.66*	0.77	0.63
Taux de réponse objectif (ITT)	49% vs 37% Et 15% vs 37%	58% vs 46%	58% vs 48%
Eis Grade 3-5	73% vs 69% Et 17% vs 69%	60% vs 44%	60% vs 52%



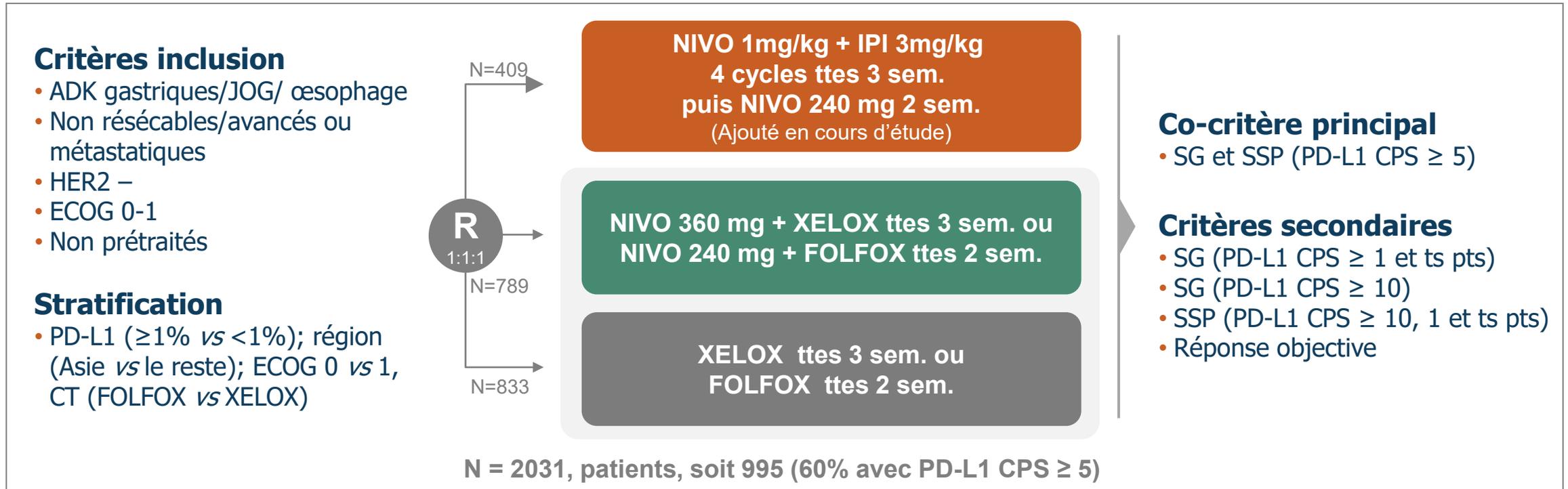
# **Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study**

Yelena Y. Janjigian., et al., ESMO® 2021, Abs #LBA7

# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Étude CheckMate 649 : design

- ESMO®2020 – ESMO®2021 *Janjigian et al., Lancet 2021*
  - 2 critères principaux : SG et SSP chez les patients avec score CPS  $\geq 5$
  - Analyse SG chez patients avec score CPS  $\geq 1$  si critère principal positif



Cut off des données : 27 mai 2020, suivi minimum de 12.1 mois

# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

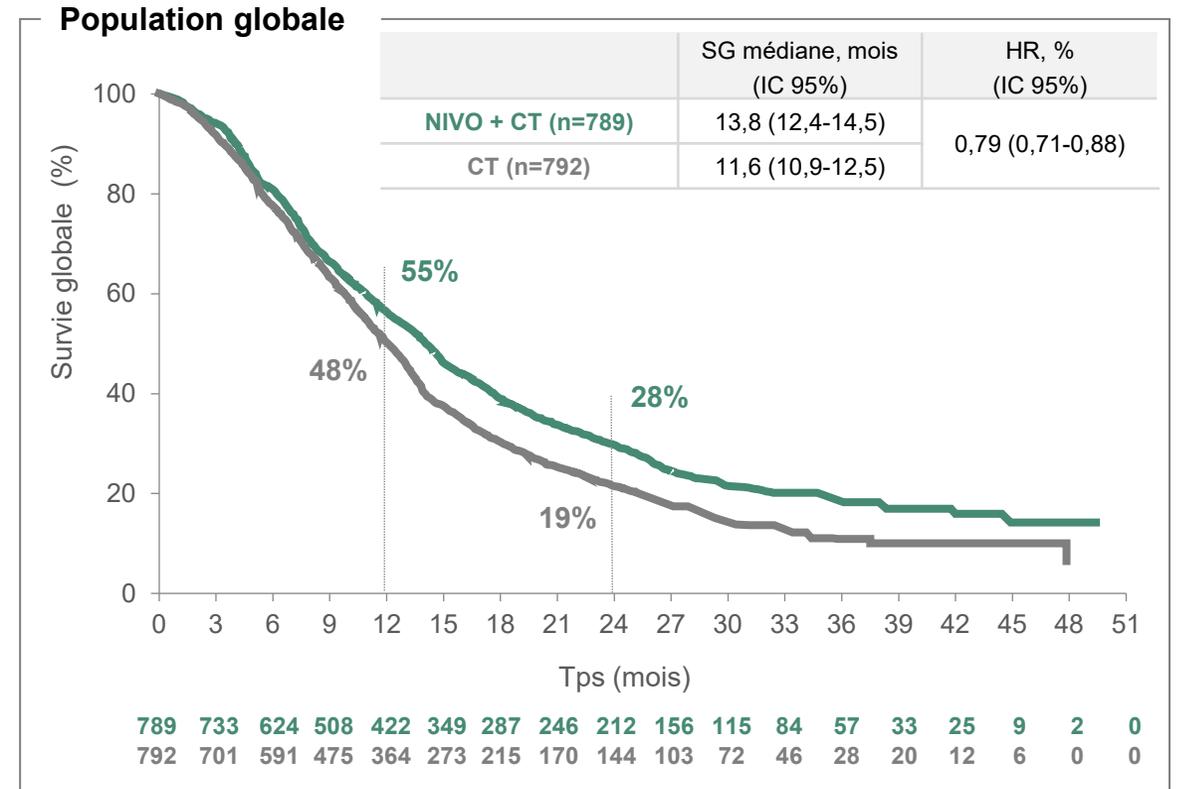
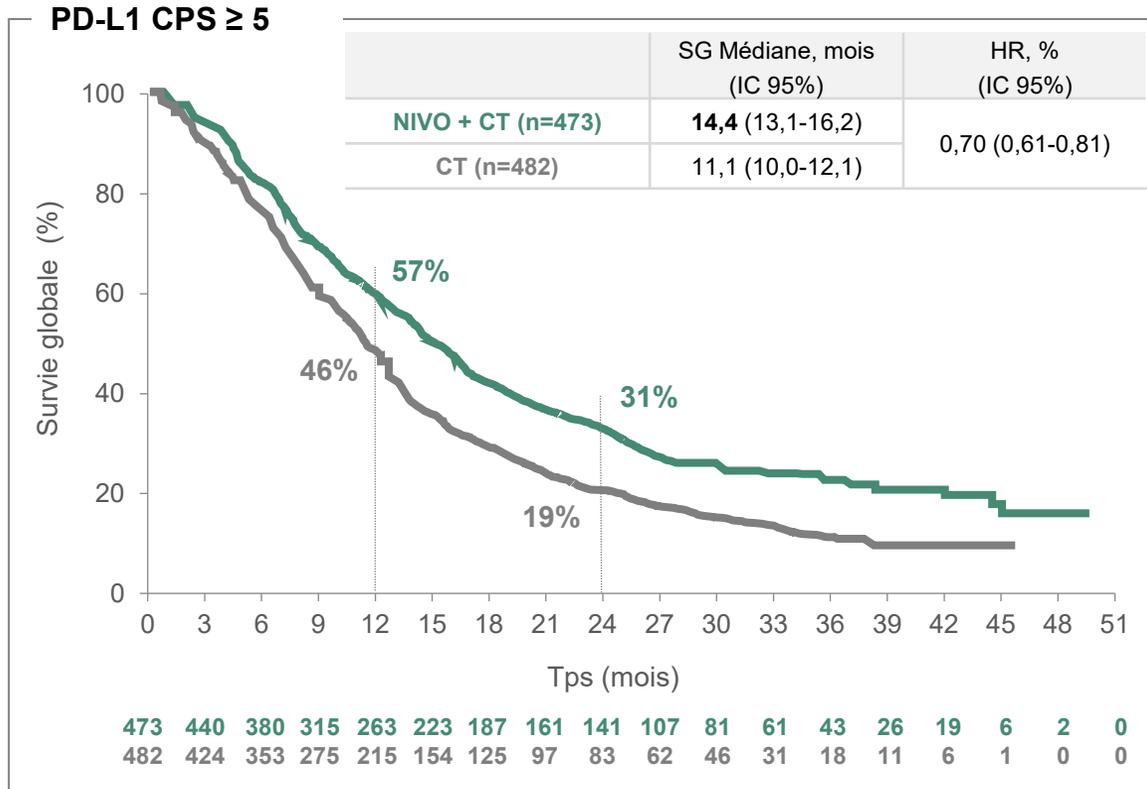
## Étude CheckMate 649 : caractéristiques des patients

Population (tous les patients randomisés)	NIVO + chimio (n=789) <sup>b</sup>	Chimio (n =792) <sup>b</sup>	NIVO + IPI (n=409) <sup>c</sup>	Chimio (n=404) <sup>c</sup>
Âge médian (intervalle), années	62 (54-69)	61 (53-68)	62 (22-84)	61 (23-90)
Sexe (homme)	68	71	68	69
Population asiatique/non asiatique	76 / 24	76 / 24	70 / 30	70 / 30
ECOG PS 1	59	57	53	53
Localisation de la tumeur primitive				
Estomac	70	70	69	70
Jonction œsogastrique	17	16	20	18
Œsophage	13	14	11	12
Maladie métastatique (%)	96	95	96	96
Métastases hépatiques	38	40	36	40
Présence de cellules en bagues à chatons	18	17	17	21
Score PD-L1 CPS ≥ 5 <sup>d</sup>	60	61	58	60
Cellules tumorales PD-L1 ≥ 1% <sup>d</sup>	16	16	17	17
Statut Microsatellitaire				
MSS	88	86	87	85
MSI-high	3	3	3	2
Chimiothérapie réalisée				
FOLFOX	54	53	NA	47
XELOX	46	47		53

<sup>a</sup>All data are presented in %, unless otherwise noted; <sup>b</sup>Concurrently randomized to NIVO + chemo vs chemo; <sup>c</sup>Concurrently randomized to NIVO + IPI vs chemo; <sup>d</sup>Determined by PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako); <sup>e</sup>MSI status not available or invalid for 160 patients in NIVO + chemo vs chemo and 93 pts in NIVO + IPI vs chemo; <sup>f</sup>All treated patients: NIVO + chemo, n = 782 and chemo, n = 767; NIVO + IPI, n = 403 and chemo, n = 389.

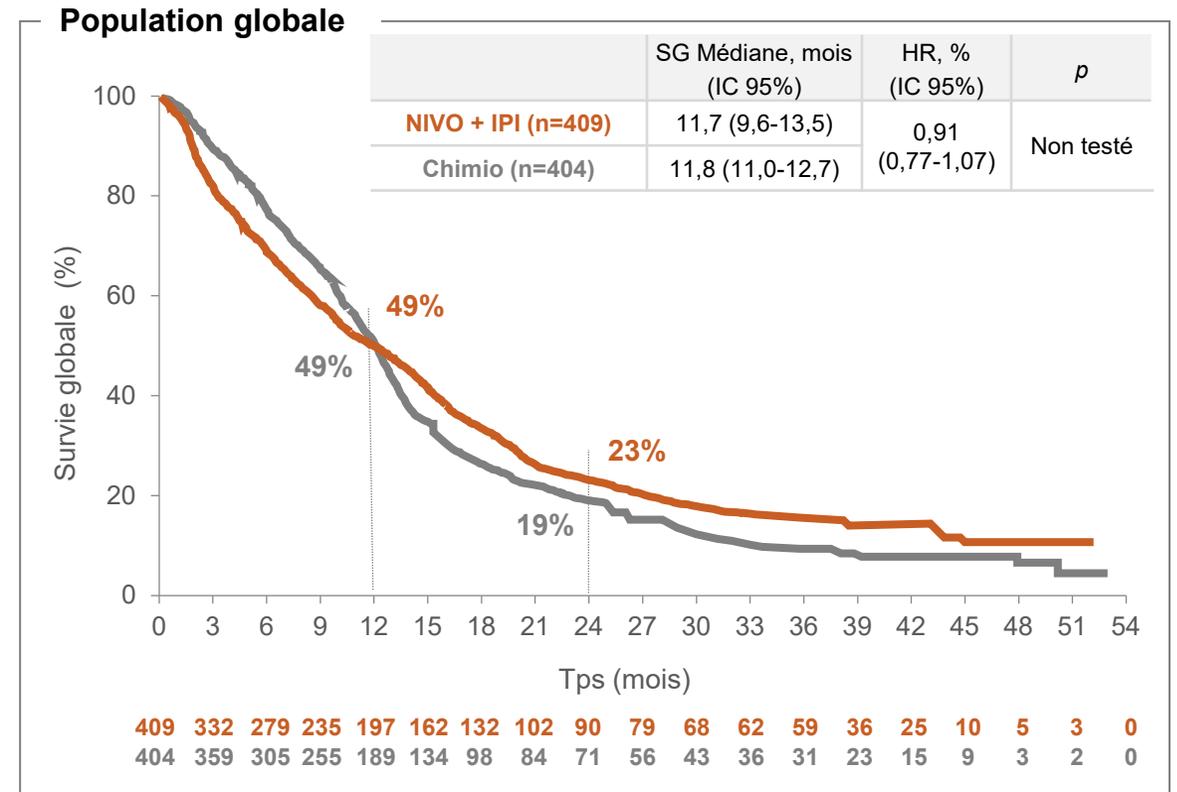
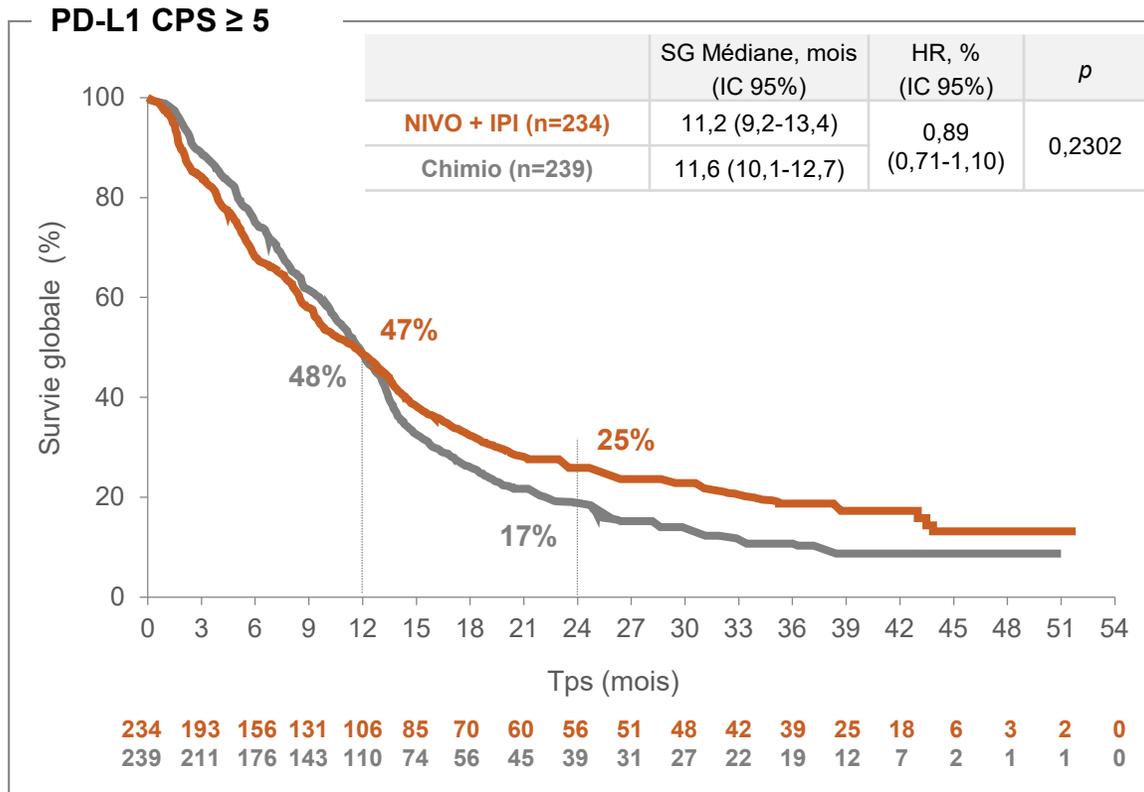
# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Étude CheckMate 649 : Nivo + Chimio *versus* Chimio (SG)



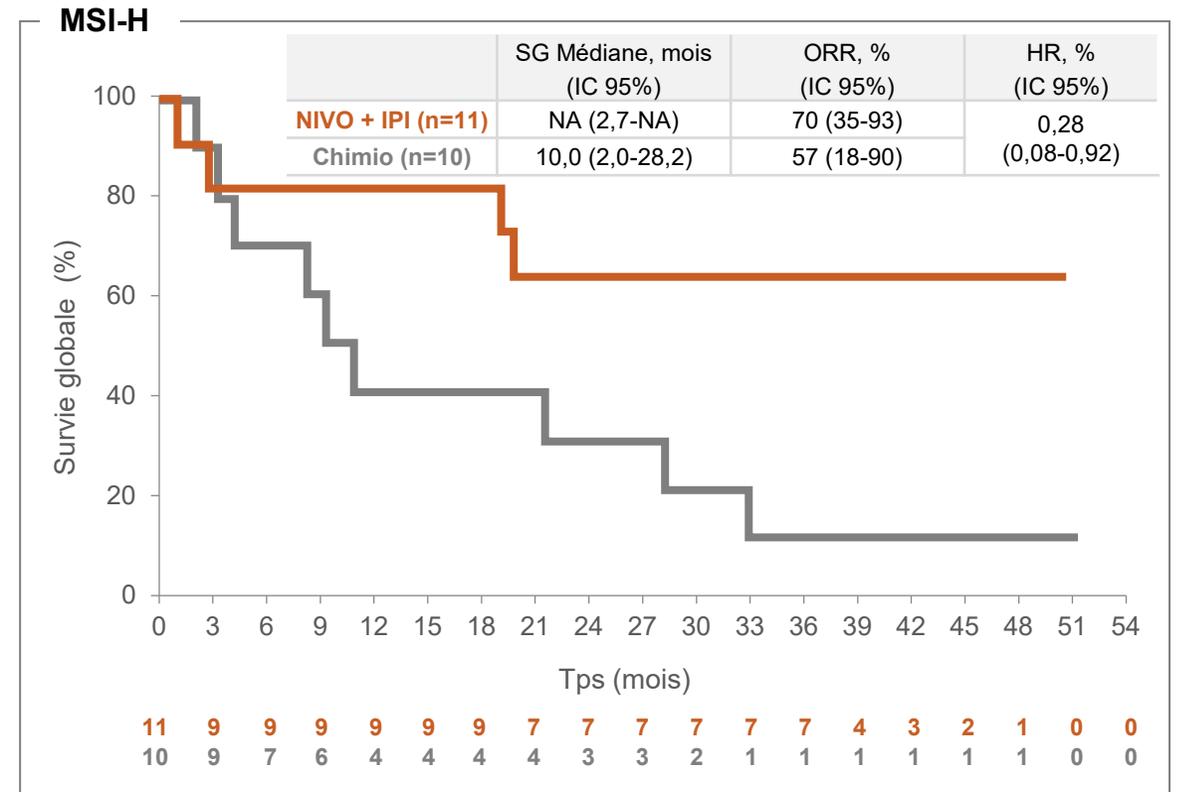
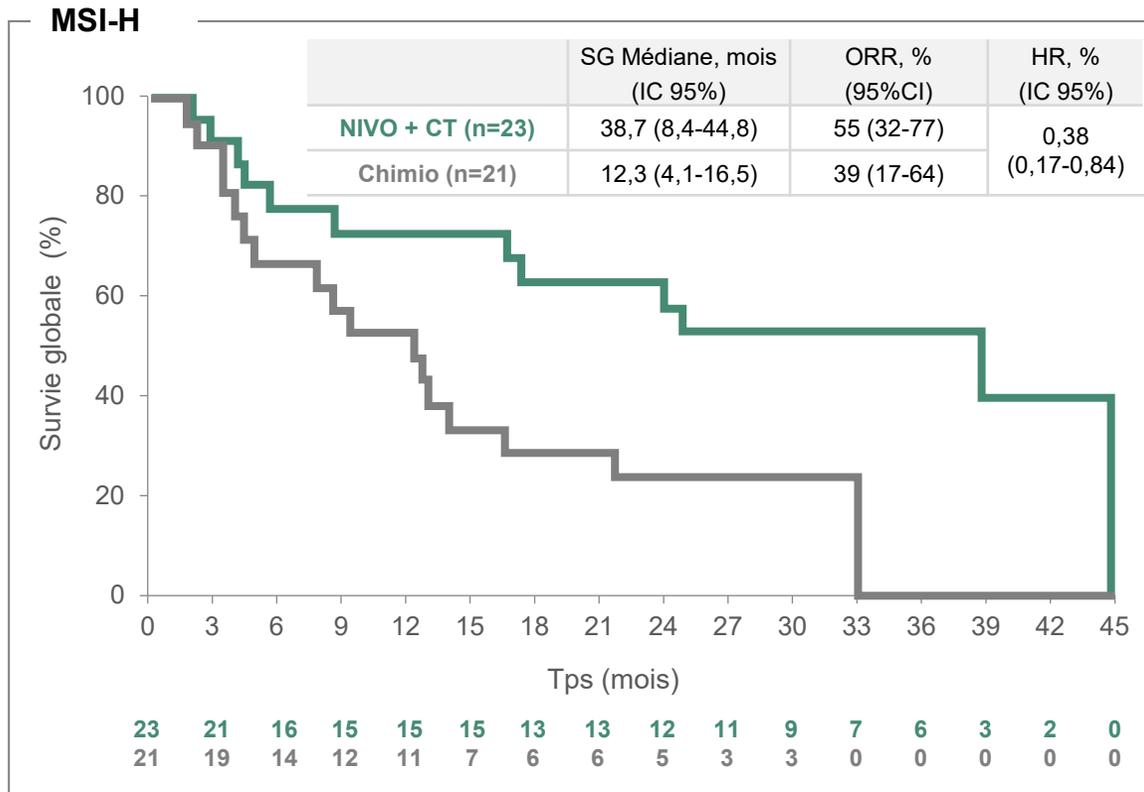
# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Étude CheckMate 649 : Nivo + IPI *versus* Chimio (critères principal)



# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Étude CheckMate 649 : Focus patients MSI



➤ **Un signal intéressant à explorer  
(Attention faible effectif et non significatif)**

# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Étude CheckMate 649 : critères secondaires : Tolérance

Ts pts traités n (%)	NIVO + chimio (n=782) <sup>b</sup>		Chimio (n =767) <sup>b</sup>		NIVO + IPI (n=403) <sup>c</sup>		Chimio (n=389) <sup>c</sup>	
	Tous les grades	Grade ¾	Tous les grades	Grade ¾	Tous les grades	Grade ¾	Tous les grades	Grade ¾
Toutes les toxicités	739 (95)	471 (60)	682 (89)	344 (45)	323 (80)	155 (38)	356 (92)	180 (46)
Toxicités sévères	175 (22)	133 (17)	94 (12)	77 (10)	122 (30)	93 (23)	54 (14)	45 (12)
Toxicités amenant à une interruption de traitement	300 (38)	141 (18)	188 (25)	70 (9)	88 (22)	68 (17)	101 (26)	37 (10)
Décès lié au traitement	16 (2)		4 (< 1)		10 (2)		3 (< 1)	

- Principales toxicités Grade 3/4 :

- NIVO + CT : neutropénie (15%), baisse des PNN (11%), anémie (6%)

- NIVO + IPI : augmentation de la lipase (7%), augmentation de l'amylase (4%), augmentation des ALAT/ASAT (4% chacun)

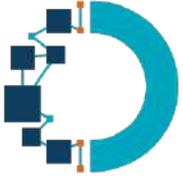
- Chimio : neutropénie (11%-13%), baisse des PNN (9%-10%), diarrhée (3%-4%)

# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Étude CheckMate 649 : conclusion

- Étude encore positive sur son double critère de SSP et SG dans la population globale et dans les CPS  $\geq 5$  (confirme les données de l'ESMO® 2020)
- L'association NIVO + IPI n'améliore pas la survie globale vs chimio chez les patients avec un score PD-L1 CPS  $\geq 5$

**➤ L'association CT+NIVO représente un nouveau standard thérapeutique en L1 des ADK gastriques/JOG/œsophage avancés**

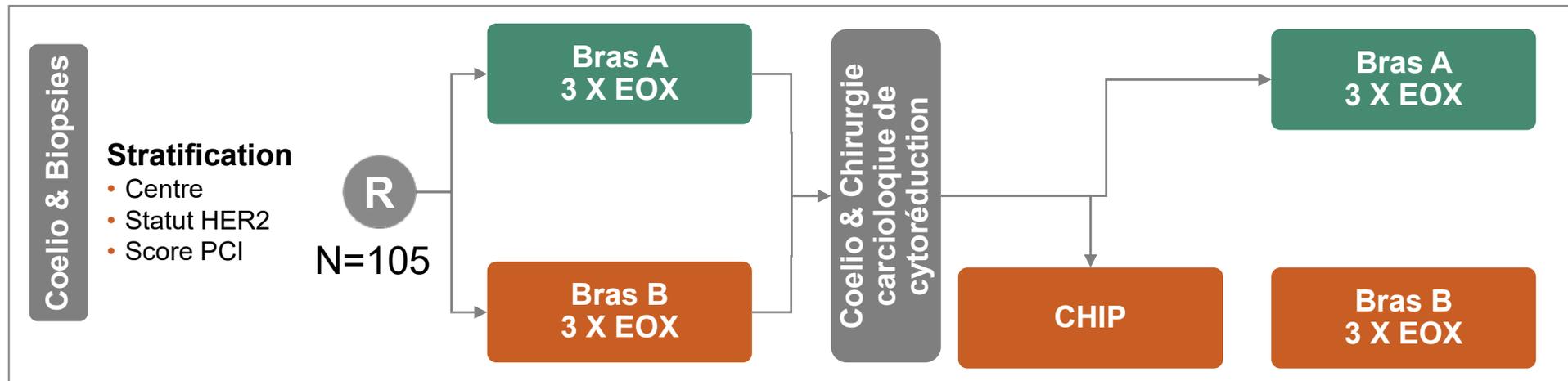


**The effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) upon cytoreductive surgery (CRS) in gastric cancer (GC) with synchronous peritoneal metastasis (PM) :  
A randomized multicentre phase III trial (GASTRIPEC-I-trial)**

Beate Rau et al., ESMO® 2021, Abs #13760

# Cancer gastrique localement avancé : Place de la CHIP ?

## Contexte



Critère principal : SG  
\*5FU CDDP Herceptine si HER2+

# Cancer gastrique localement avancé : Place de la CHIP ?

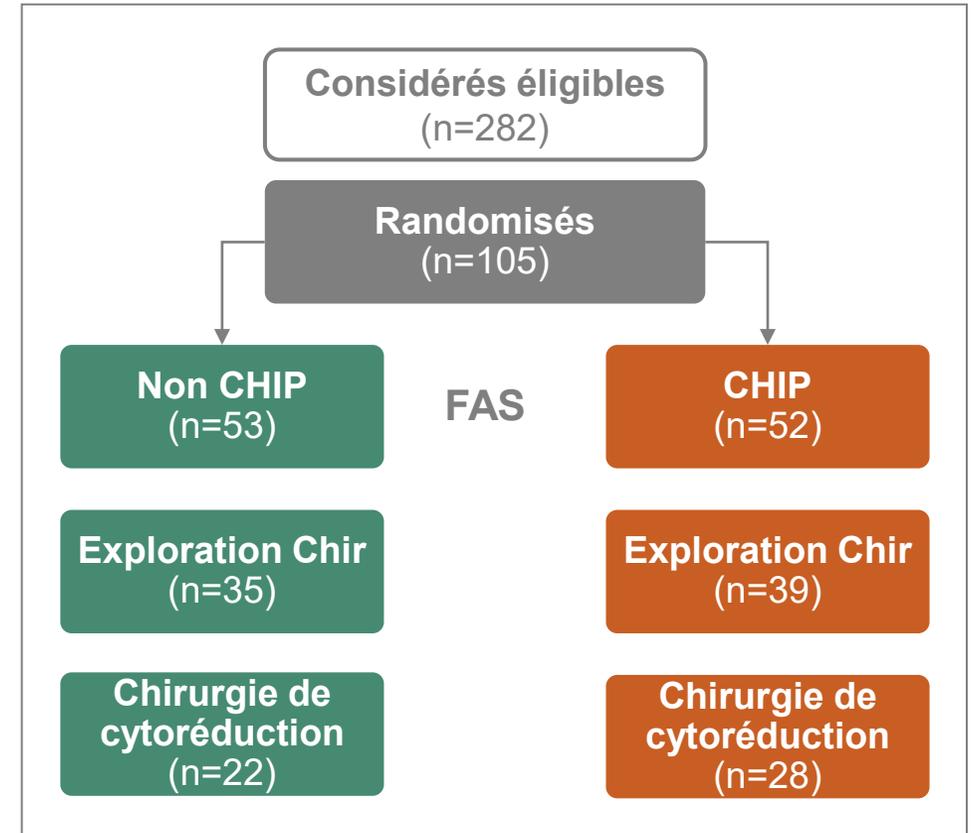
## Population

Variable	Type	Non CHIP (n=53)	CHIP (n=52)	Total (n=105)
Histologie	ADK intestinal	5 (9,4%)	12 (23,1%)	17 (16,12%)
	ADK diffus	43 (81,1%)	36 (69,2%)	79 (75,2%)
	T. mixte	7 (13,2%)	2 (3,8%)	9 (8,6%)
	Non spécifié	2 (3,8%)	5 (9,6%)	7 (6,7%)
HER 2	négatif	40 (75,5%)	37 (71,2%)	77 (73,3%)
	<b>positif</b>	<b>6 (11,3%)</b>	<b>4 (7,7%)</b>	<b>10 (9,5%)</b>
	Inconnu	7 (13,2%)	11 (21,2%)	18 (17,1%)
PCI	≤6	24 (45,3%)	25 (48,1%)	49 (46,7%)
	≥ 7-13	20 (37,7%)	18 (34,6%)	28 (36,2%)
	<b>&gt;13</b>	<b>9 (17,0%)</b>	<b>9 (17,3%)</b>	<b>18 (17,1%)</b>

**NB/ 40 % Ascite**

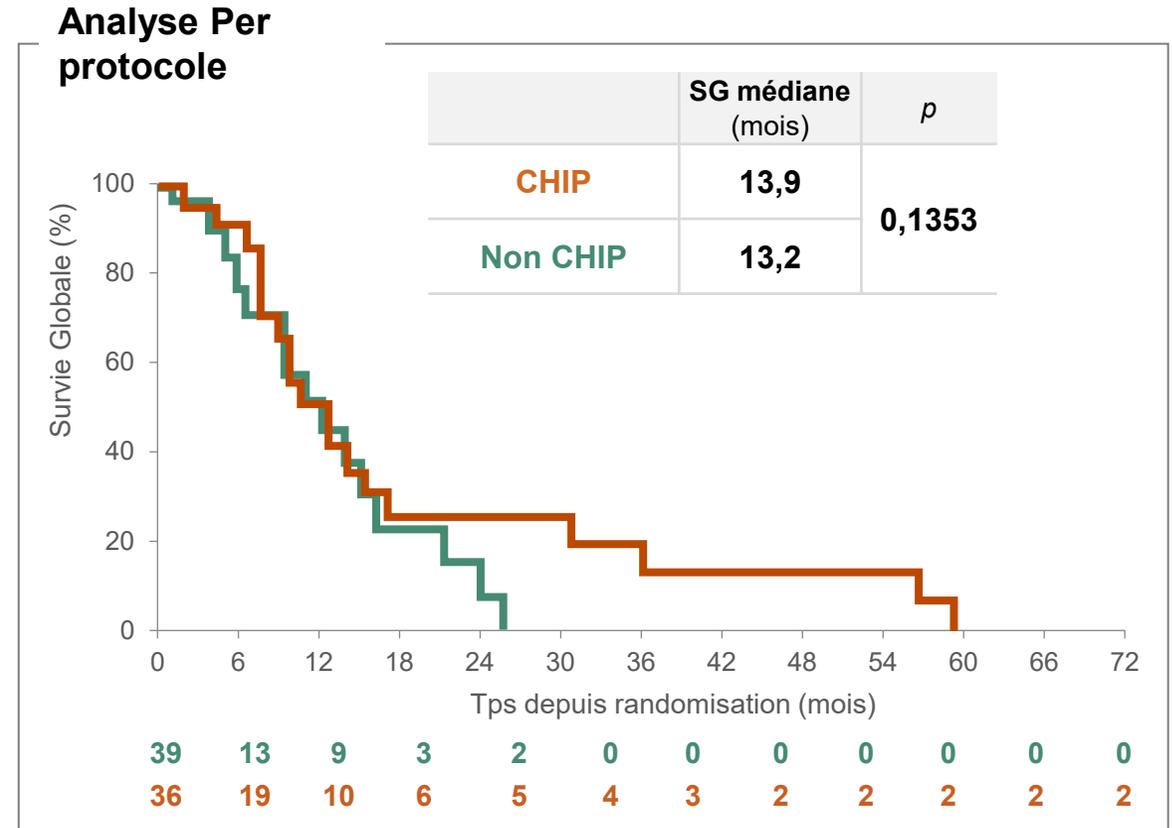
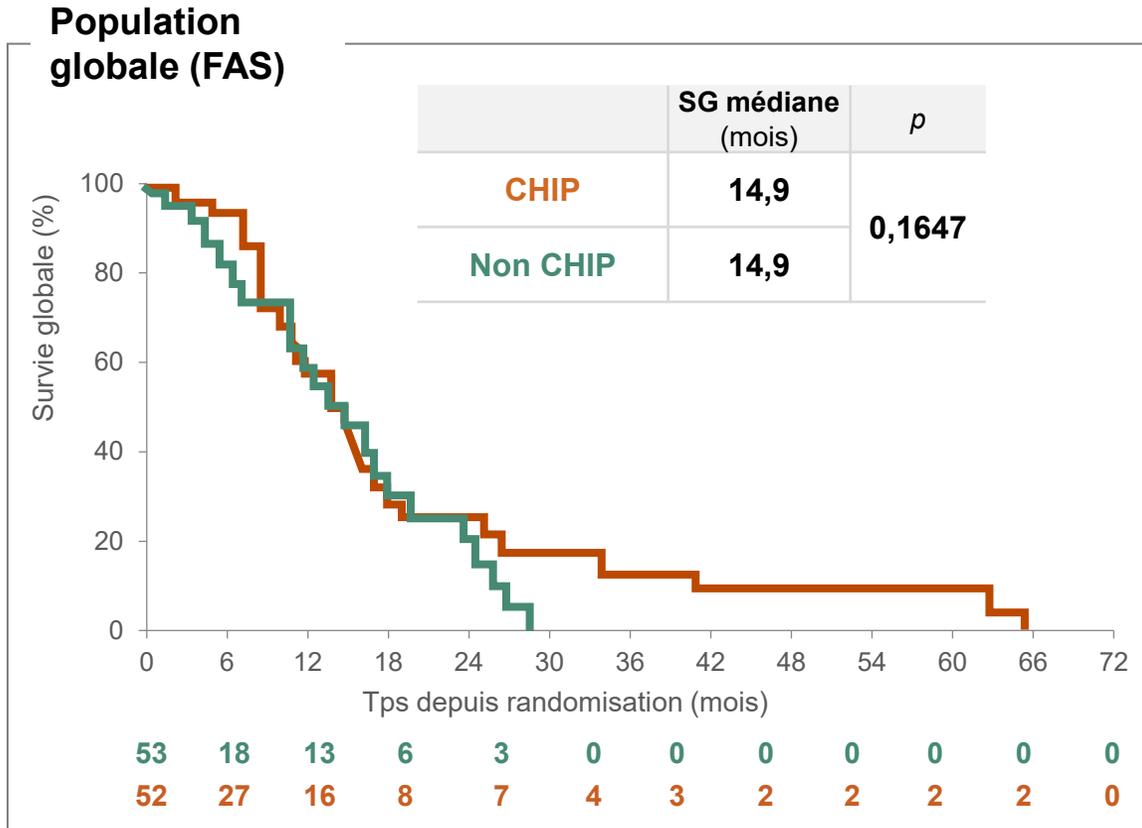
FAS: Full analysis SET, PPS: Per protocol Set

\*5FU CDDP Herceptine si HER2+



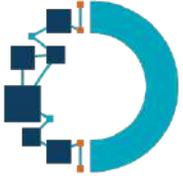
# Cancer gastrique localement avancé : Place de la CHIP ?

## Critère principal : Survie GLOBALE (critère principal)



**Cette étude identifie les difficultés d'inclusion dans un essai CHIP**

- **Un sous-groupe de patients long survivants dans le groupe CHIP mais pas de différence significative avec un très faible effectif et du temps de l'EOX.**



# **Primary analysis of a phase 2, open-label, single arm trial of trastuzumab deruxtecan in western patients with HER2-positive unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer on or after a trastuzumab-containing regimen**

Eric Van Cutsem, et al., ESMO® 2021, Abs #LBA55

# DESTINY-Gastric02

## Trastuzumab-Deruxtecan : Efficacité au delà de L2 dans le cancer gastrique HER2+

- Réponse complète : 8% / RP: 34% / Stable : 43%
- SSP : 5,6 mois (4,3-6,9)
- Survie globale : 12,5 (9,6 – 14,3)
- Population asiatique exclusive

*Shitara et al, NEJM 2020*

### Critères d'inclusion

- ADK œso-gastrique, non-résécable ou M+ HER2 + avec relecture centralisée (IHC3+ ou IHC 2+/ISH+) sur biopsie
- après progression en 1<sup>ère</sup> ligne avec trastuzumab
- ECOG PS 0 ou 1

**T-DXd**  
6,4 mg/kg /3 sem.  
(n=79)

### Critère principal:

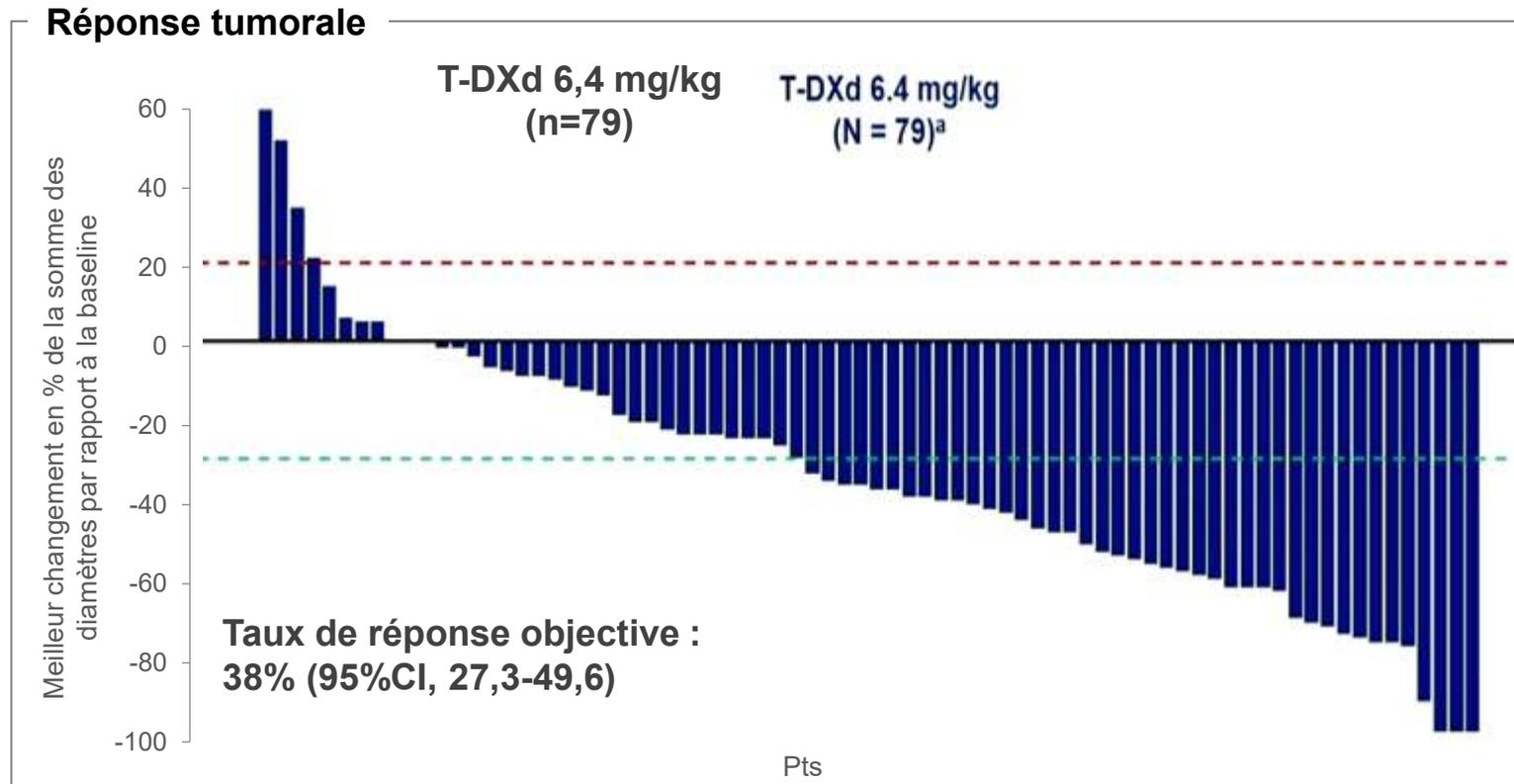
- Taux de réponse objective

### Critères secondaires :

- SSP par revue indépendante
- OR
- DOR par ICR
- Tolérance

# DESTINY-Gastric02

## Meilleure réponse tumorale obtenue



**Cette étude monobras confirme les données de l'étude DESTINY dans une population occidentale**

# Conclusion

## AMM européenne

- Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma after prior fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy.
- Opdivo as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer who have residual pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy.
- KEYTRUDA, in combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS  $\geq 10$ .
- FOLFOX Nivolumab dans les adénocarcinomes oeso-gastriques avec CPS  $\geq 5$  ?

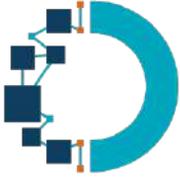
**Aucun remboursement en France**



# Cancers Colorectaux

---

---



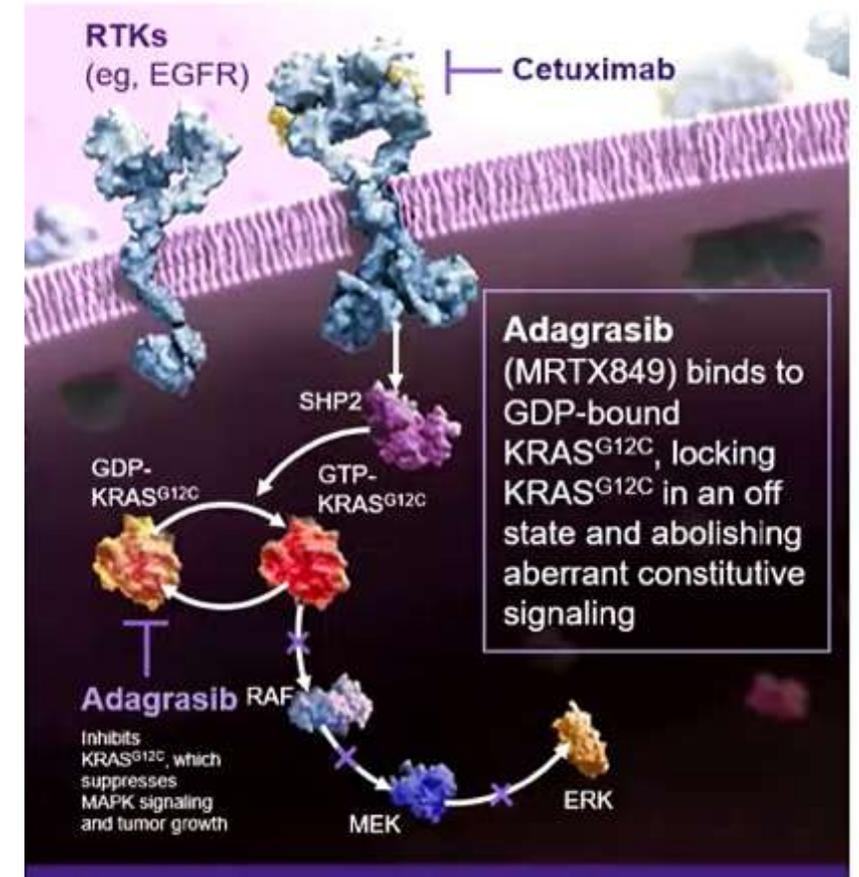
# **KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as Monotherapy or Combined with Cetuximab (Cetux) in Patients (Pts) With Colorectal Cancer (CRC) Harboring a KRASG12C Mutation**

Jared Weiss, et al, ESMO® 2021, Abs #LBA6

# Étude KRYSTAL-1 : Adagrasib (inhibiteur $KRAS^{G12C}$ ) dans le CCRm

## Contexte (I)

- Au niveau biologique, les protéines RAS
  - GTPase impliquées dans la prolifération, de la différenciation et la survie cellulaire.
- Mutations  $KRAS/NRAS$  : environ 50% des CCR
  - 33% des mutations : codon 12 du gène  $KRAS$ 
    - ▶ **3-4% de mutation  $KRAS^{G12C}$  (glycine 12 vers cystéine).**
  - Au plan cellulaire : activation oncogénique
    - ▶ Blocage en mode « ON » de la protéine (forme active GTP)
  - Dans le CCRM
    - ▶ Prédictive d'une résistance aux anti- $EGFR$
    - ▶ Aucun inhibiteur spécifique actuellement validé



# Étude KRYSTAL-1 : Adagrasib (inhibiteur $KRAS^{G12}$ ) dans le CCRm

## Contexte (II)

- Nouvelle stratégie en développement visant les tumeurs  $KRAS^{G12C}$  (NEJM 2021, inhibiteur sotorasib)  
→ liaison covalente et irréversible sur la protéine  $KRAS^{G12C}$  la bloquant ainsi dans sa forme inactive GDP
- mécanismes de résistances secondaires potentiels impliquant de nombreuses voies alternes avec notamment la voie EGFR (NEJM 2021, *Cancer Discov* 2020).



**KRYSTAL-1 (849-001) : Adagrasib (MRTX849), molécule inhibitrice de  $KRAS^{G12C}$ , seul ou en association avec le cétuximab dans le CCRm**

# Étude KRYSTAL-1 : Adagrasib (inhibiteur *KRAS*<sup>G12</sup>) dans le CCRm

## Résultats : Caractéristiques des patients

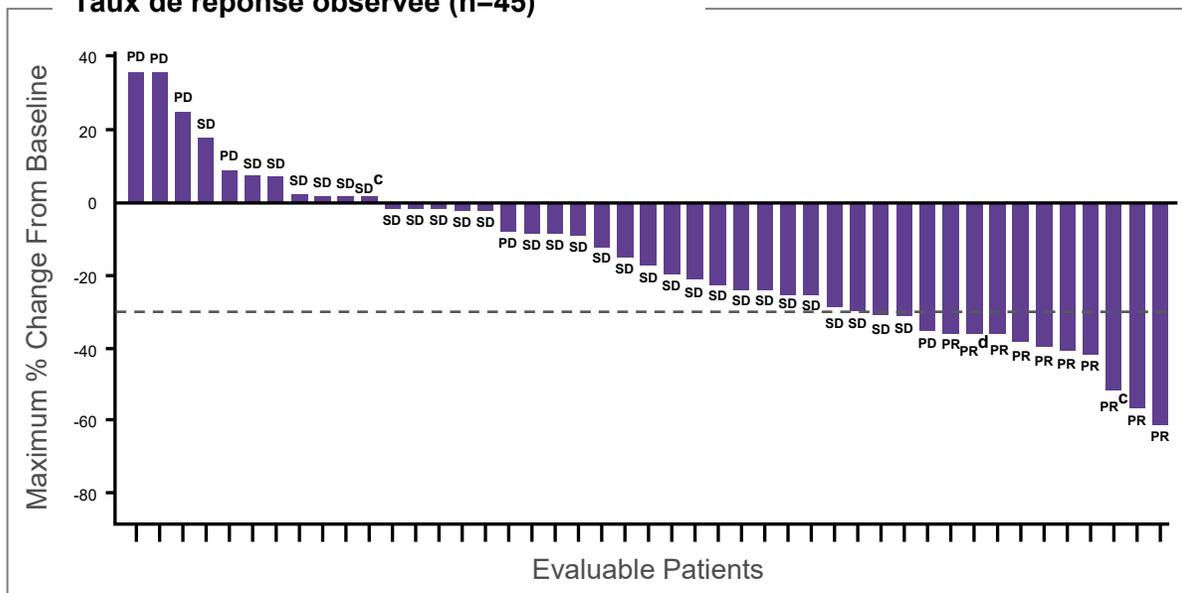
	Adagrasib monothérapie (n=46)	Adagrasib +CTX (n=32)
<b>Age médian (range)</b>	58 (29-79)	60 (41-74)
<b>Sexe F, n (%)</b>	23 (50%)	17 (53)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Caucasien	35 (76)	26 (81)
Afro-américain	6 (13)	64 (13)
Asiatique	3 (7)	2 (6)
Autres	2 (4)	0 (0)
<b>ECOG 0/1, n (%)</b>	23/23 (50/50)	14/18 (44/56)
<b>Nb de lignes antérieures</b>		
Médiane, n (intervalle)	3 (1-10)	3 (1-8)
1/2/3 et ≥ 4 (%)	20/26/20/35	9/25/34/31
<b>Type de TT antérieur, %</b>		
5FU/oxali/iri	100/98/80	100/100/88
Anti-VEGF	83	84
Anti-EGFR	2	0
Régorafenib et/ou trifluridine-tipiracil	22	19
<b>Biologie moléculaire, n (%)</b>		
<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	0/44 (0)	0/30 (0)
MSI ou dMMR	1/35 (3)	0/19 (0)
<i>EGFR</i> amplification	1/35 (3)	1/28 (4)
<i>TP53</i>	23/34 (68)	18/26 (69)
<i>PI3KCA</i>	5/36 (14)	3/26 (12)

# Étude KRYSTAL-1 : Adagrasib (inhibiteur $KRAS^{G12}$ ) dans le CCRm

## Résultats

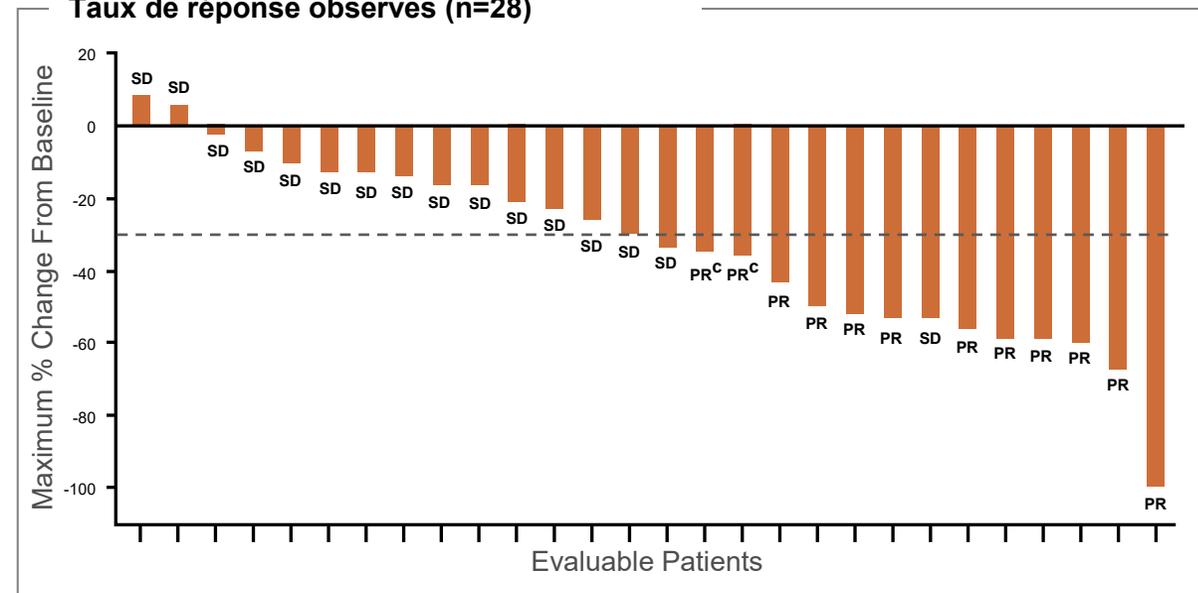
- Taux de réponse et SSP :  
→ Adagrasib monothérapie (n=46) et Adagrasib +CTX (n=32)

Taux de réponse observée (n=45)



- ▶ RO : 10/45 (22%) et taux de contrôle : 39/45 (87%)
- ▶ Durée médiane de réponse : 4,2 mois, SSP 5,6 mois
- ▶ Tox. : 91% tous grade et 30% grade 3/4.
- ▶ Pas d'arrêt de TT ni décès toxique en lien avec le TT

Taux de réponse observés (n=28)



- ▶ RO chez 12/28 (43%) et taux de contrôle : 28/28 (100%)
- ▶ Tox. : 100% de tous grade et 16% de grade 3/4
- ▶ Pas de décès toxique.

➤ Résultats très prometteurs et en particulier pour l'association adagrasib + CTX dans le CCRm  $KRAS^{G12C}$ . Phase III en cours.



# **Radioembolization with chemotherapy for colorectal liver metastases: A randomized, open-label, international, multicenter, phase III trial (EPOCH study)**

Mary F. Mulcahy, et al., ESMO® 2021, Abs #LBA21

# Étude phase III EPOCH : CT +/- SIRT en L2 du CCRm

## Contexte

- La « radioembolisation » ou « radiothérapie interne sélective » pour SIRT (*Selective Internal Radiation Therapy*).
  - Traitement IA hépatique des tumeurs primitives et secondaires du foie.
- SIRT dans le CCRm
  - Alternative chez les patients chimio-réfractaires et/ou intolérants aux thérapeutiques disponibles (*J Clin Oncol* 2010)
  - Analyse poolée des études en L1 FOXFIRE/FOXFIRE-global/SIRFLOX (*Lancet Oncol* 2017)
    - ▶ Pas de supériorité en survie sans progression et survie globale
    - ▶ Temps de récurrence extra-hépatique plus faible avec la SIRT
    - ▶ Augmentation du temps sans récurrence hépatique
  - Pas de données en L2

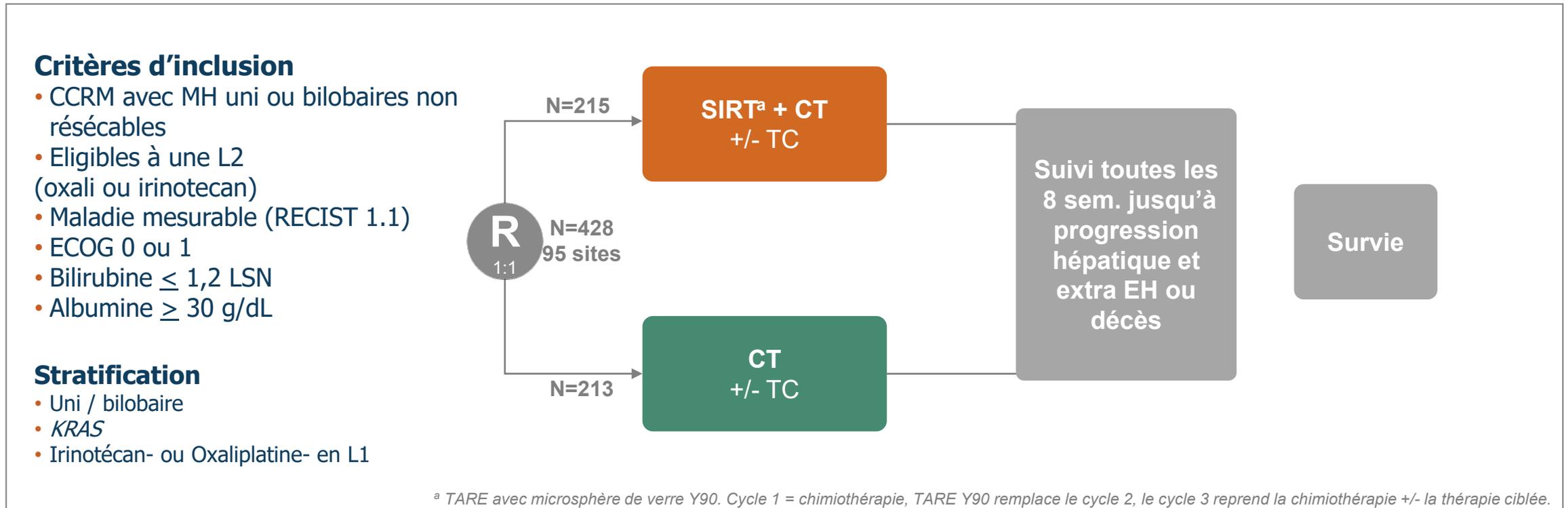
➤ **Phase III EPOCH : SIRT + CT vs CT seule  
en L2 du CCRm**

# Étude EPOCH : CT +/- SIRT en L2 du CCRm

## Design

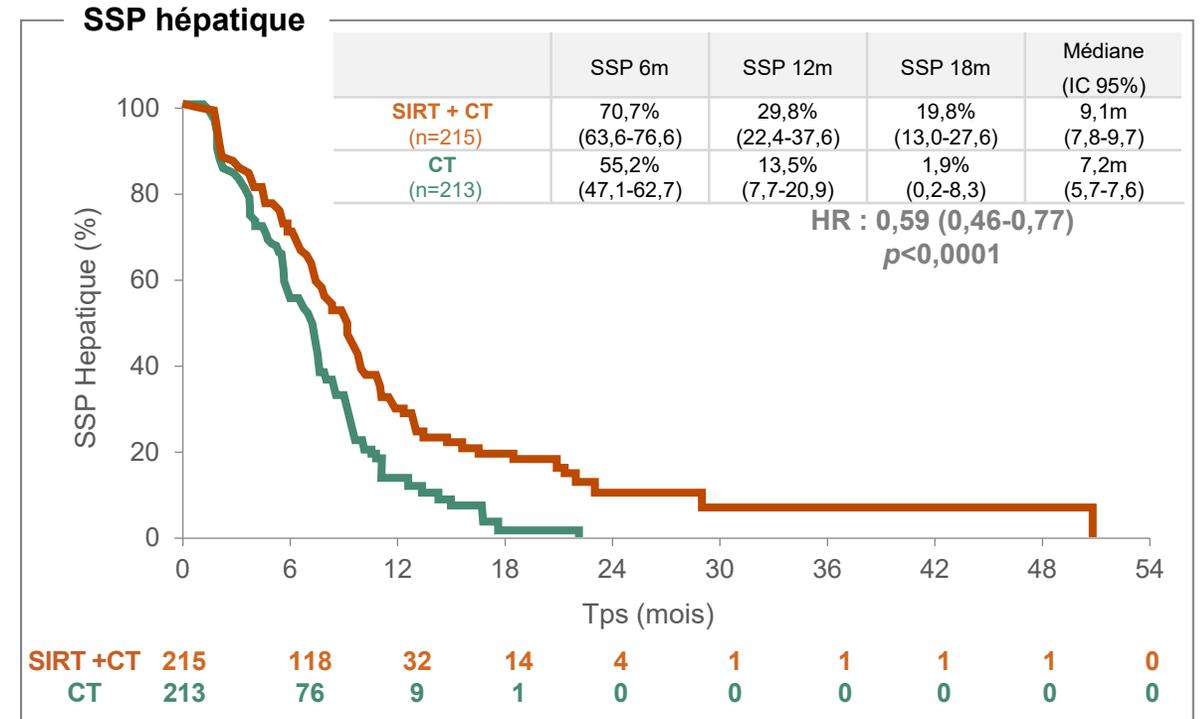
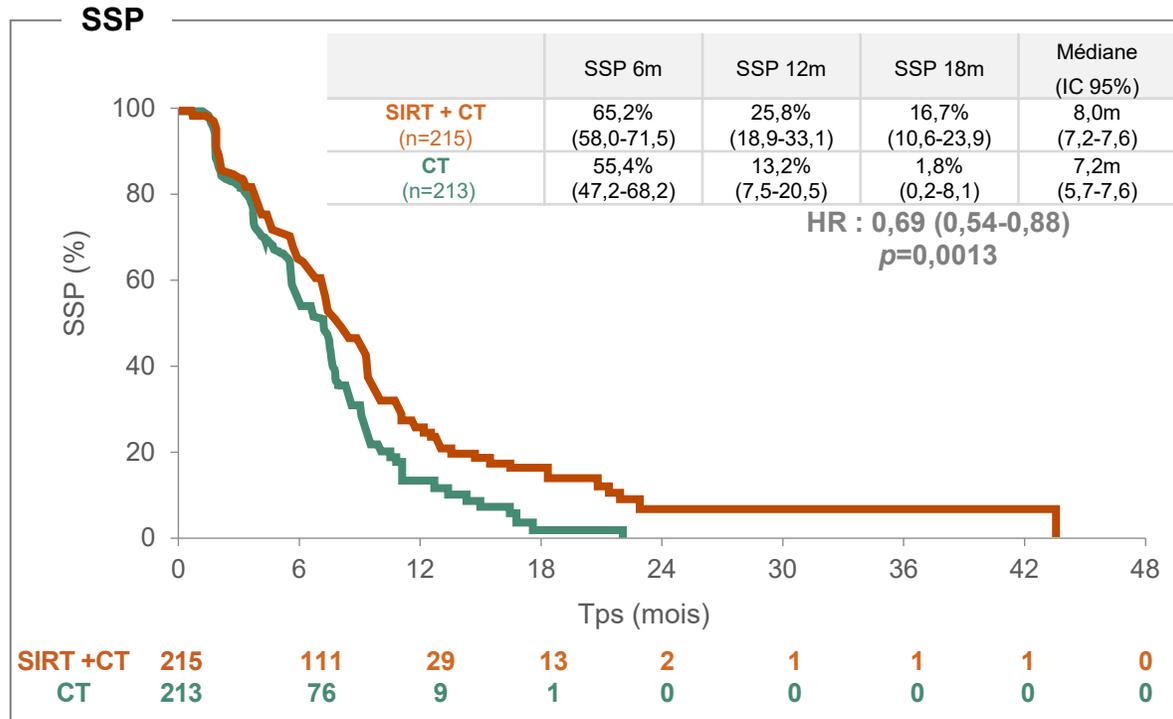
- **Phase III internationale (US, Europe et Asie, n=95 centres)**

- Co-critère principal de jugement avec SSP et la SSP hépatique en relecture centralisée (unilatéral  $p=0,00248$  pour chaque objectif).
- La SIRT reposait sur 1 procédure réalisée à C2. L'utilisation d'une thérapie ciblée (TC) n'était pas codifiée



# Étude EPOCH : CT +/- SIRT en L2 du CCRm

## Résultats SSP et SSP hépatique, taux de réponse et SG



- RO de 34% vs 21,1% (p=0,0019), pas de différence en SG (14 vs 14,4 mois )

➤ **Etude positive sur co-critère de SS avec une différence < 2 mois...et sans différence en SG. Ne permet pas de valider le SIRT dans cette indication.**



# **Tumor budding, a important prognostic factor in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy**

Deborah Basile et al., ESMO® 2021, Abs #388MO

# Valeur pronostique du budding tumoral dans IDEA France

## Contexte

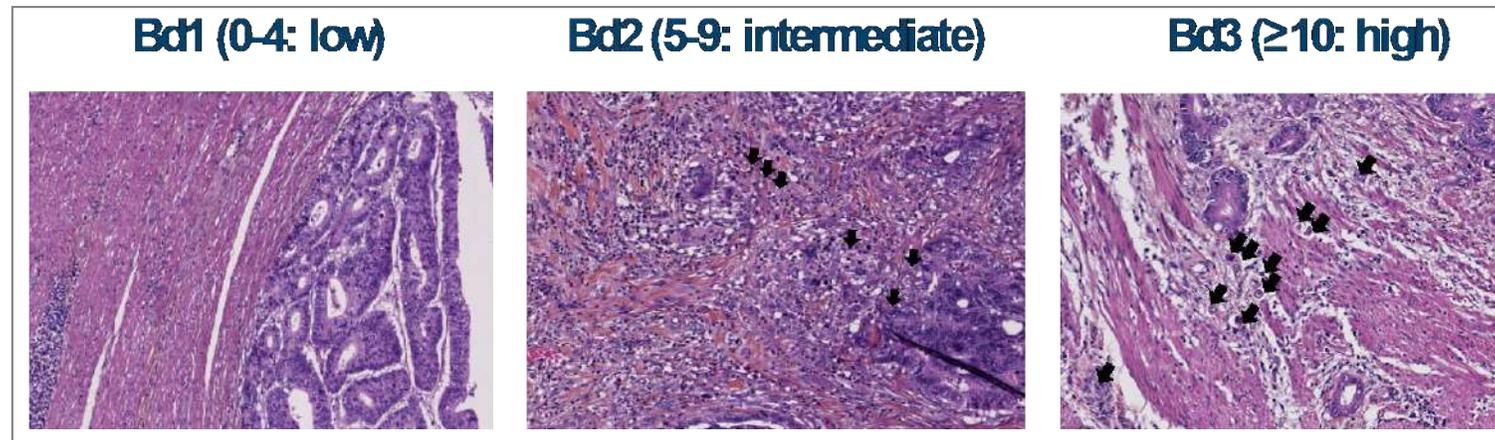
- « **Budding** » = **bourgeonnement tumoral**
  - Cellules cancéreuses **uniques ou en groupe de moins de cinq cellules isolées dans le stroma** péri-tumoral
  - Associé au processus de **transition épithélio-mésenchymateuse** et à un mauvais pronostic dans les cancers du côlon de stades I-II
  - Données plus limitées pour les stade III (études rétrospectives)
- **Analyse *post-hoc* de l'étude IDEA**
  - Compare 3 mois *vs* 6 mois de chimiothérapie adjuvante par oxaliplatine/fluoropyrimidine dans les cancers coliques de stade III
  - Étude ancillaire de la cohorte IDEA France

# Valeur pronostique du budding tumoral dans IDEA France

## Méthode

- **Anatomo-pathologie**

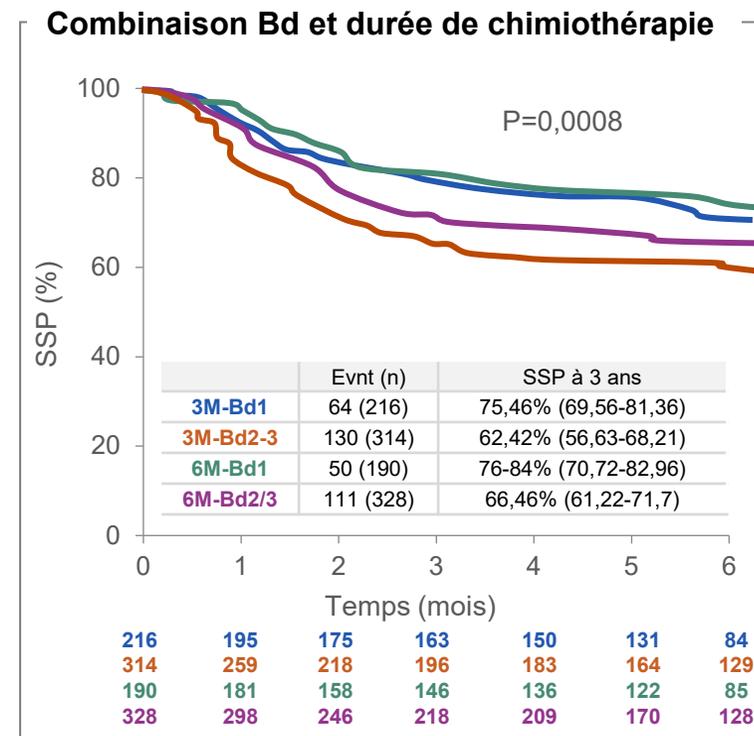
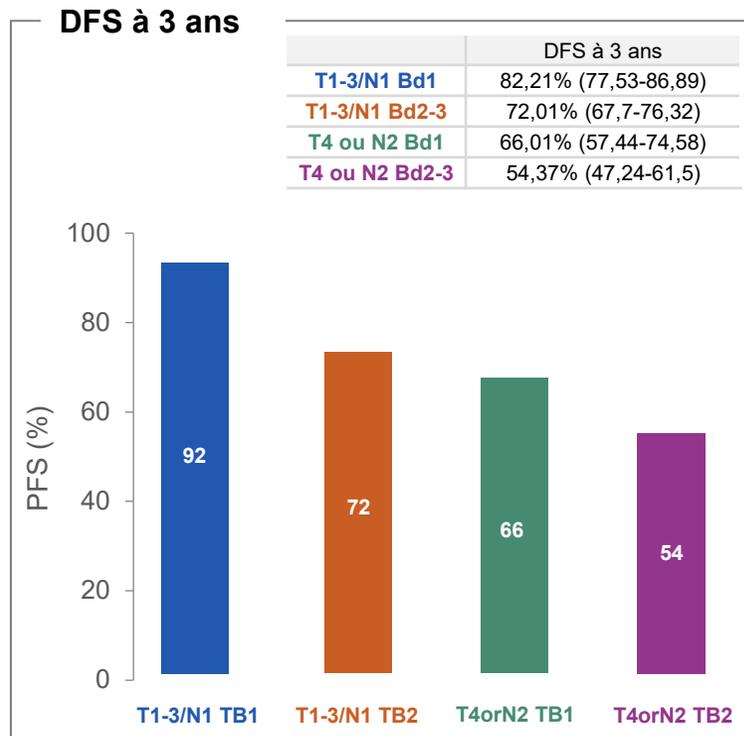
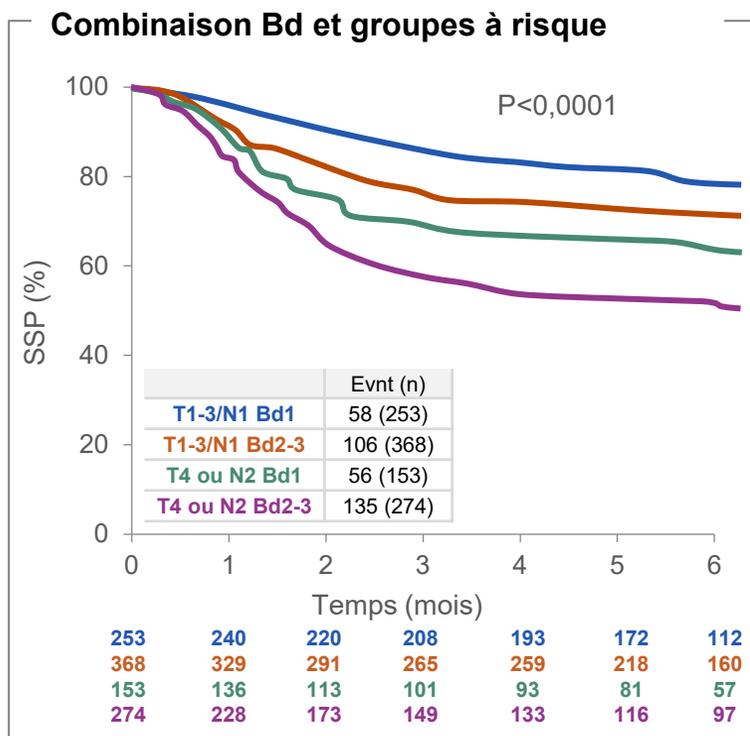
- Evaluation sur des lames scannées colorées à l'hématoxyline-éosine
- Lecture centralisée par 2 observateurs indépendants
- Classification en 3 catégories selon les critères de la Conférence de consensus internationale sur le budding de 2016 (ITBCC2016) : Bd1 (score 0-4 : faible), Bd2 (5-9 : intermédiaire) et Bd3 ( $\geq 10$  : élevé)



- **L'association de la catégorie Bd avec les survies sans maladie (SSM) et globale (SG) et les caractéristiques clinico-pathologiques, y compris l'invasion vasculaire et périneurale et les dépôts tumoraux, a été analysée.**

# Valeur pronostique du budding tumoral dans IDEA France

## Résultats



# Valeur pronostique du budding tumoral dans IDEA France

## Conclusion

- Dans cette étude post-hoc d'IDEA France, **le budding est un facteur pronostique indépendant de la SG et de la SSM chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III** recevant un traitement adjuvant standard à base d'oxaliplatine
- Sur la base de ces résultats, de même que pour les dépôts tumoraux, qui avaient fait l'objet d'une précédente analyse *post-hoc* d'IDEA, **le budding tumoral**, adopté dans la dernière classification UICC TNM, **doit être intégré dans le compte rendu d'anatomopathologie standardisé des cancers coliques de stade III.**

# Conclusion

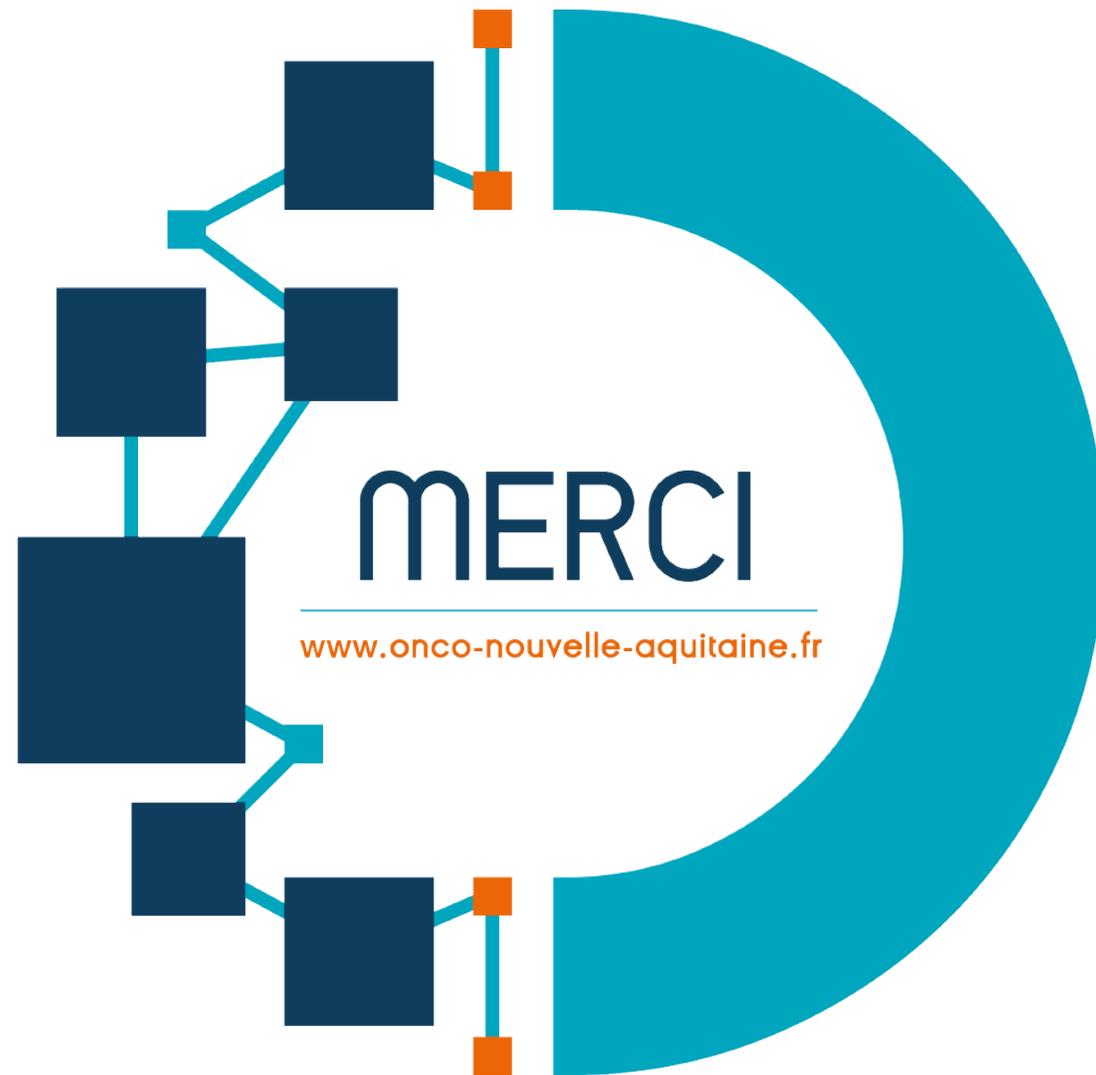
- Rechercher les anomalies moléculaires :  
sur-expression de HER2 (si RAS/BRAF WT)  
KRAS G12C.

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
KRAS NRAS	Mutations (resistance biomarker)	44% 4%	Not applicable	Van Cutsem E, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 <sup>79</sup> Douillard J-Y, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2013 <sup>80</sup> Sorich M, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2015 <sup>81</sup>
BRAF <sup>V600E</sup>	Mutations	8.5%	IA	<a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235">https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235</a> Kopetz S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 <sup>82</sup>
	MSI-H	4%–5%	IA	Overman M, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 <sup>83</sup> Le DT, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 <sup>84</sup>
NTRK1	Fusions	0.5%	IC	Demetri G, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2018 <sup>85</sup> Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 <sup>50</sup>
ERBB2	Amplifications	2%	IIB	Meric-Bernstam F, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 <sup>86</sup> Sartore-Bianchi A, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 <sup>87</sup>

- Mutation *POLE*
- Sur-expression HER2

PIK3CA	Hotspot mutations	17%	IIIA	Juric D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 <sup>90</sup>
ATM	Mutations	5%	IIIA	Wang C, et al. <i>Transl Oncol.</i> 2017 <sup>92</sup> De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 <sup>93</sup>
MET	Amplifications	1.7%	IIIA	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592641">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592641</a> <sup>94</sup>
AKT1 <sup>E17K</sup>	Mutations	1%	IIIA	Hyman D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 <sup>76</sup>
	TMB-high in MSS	1%	IIIA	Fabrizio D, et al. <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2018 <sup>89</sup>
RET	Fusions	0.3%	IIIA	Drilon A, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 <sup>91</sup>
ALK	Fusions	0.2%	IIIA	Yakirevich E, et al. <i>Clin Cancer Res</i> 2016 <sup>88</sup>

- Sélection des patients ?
- Ressources humaines et financières ?
- Quels panels (local, commercial, AURAGEN/SEQUOIA)?



MERCI

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)