



**AP-HP. Centre
Université
de Paris**

GH APHP Centre – Université de Paris

Site COCHIN

Service de gastroentérologie

d'endoscopie et d'oncologie digestive



Groupement d'hôpitaux Paris Centre



**COCHIN
BROCA
HÔTEL-DIEU**

www.gastrocochin.com



Quelles sont les immunothérapies validées dans les cancers de l'œsophage?

Pr Romain Coriat

Service de gastroentérologie, d'endoscopie et d'oncologie digestive

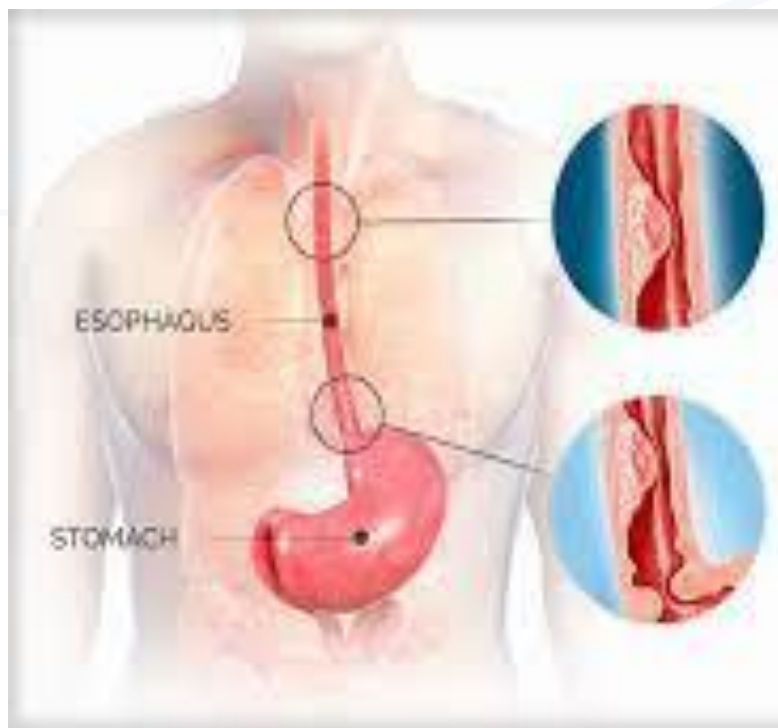
CHU Cochin – Université Paris Cité

romain.coriat@aphp.fr

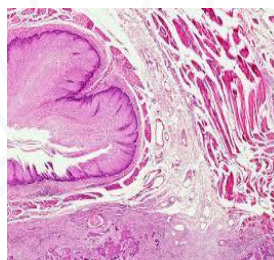


Adénocarcinome / Carcinome épidermoïde de l'oesophage

- 15% des cancers digestifs
- Incidence: Elevée en asie centrale, Afrique du sud et de l'est, USA
- **Pronostic à 5 ans: 5%**



Carcinome Epidermoïde

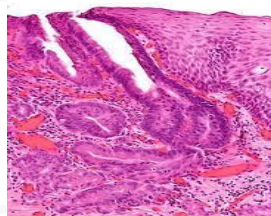


- Sexe ratio: 12H/F
- FDR: Tabac OH
- Etats préK: Oesophagite caustique

Achalasie

Facteurs favorisants: carences (vit A,C, Zn), Opium, fibre de silice

Adénocarcinome



- Sexe ratio: 10H/F
- FDR: EBO, surcharge pondérale

Nivolumab : OPDIVO® Anti PD-1
Ipilimumab : Anti CTLA-4 Yervoy®
Pembrolizumab : Keytruda® Anti-PD-L1



Les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage



Plusieurs phase III

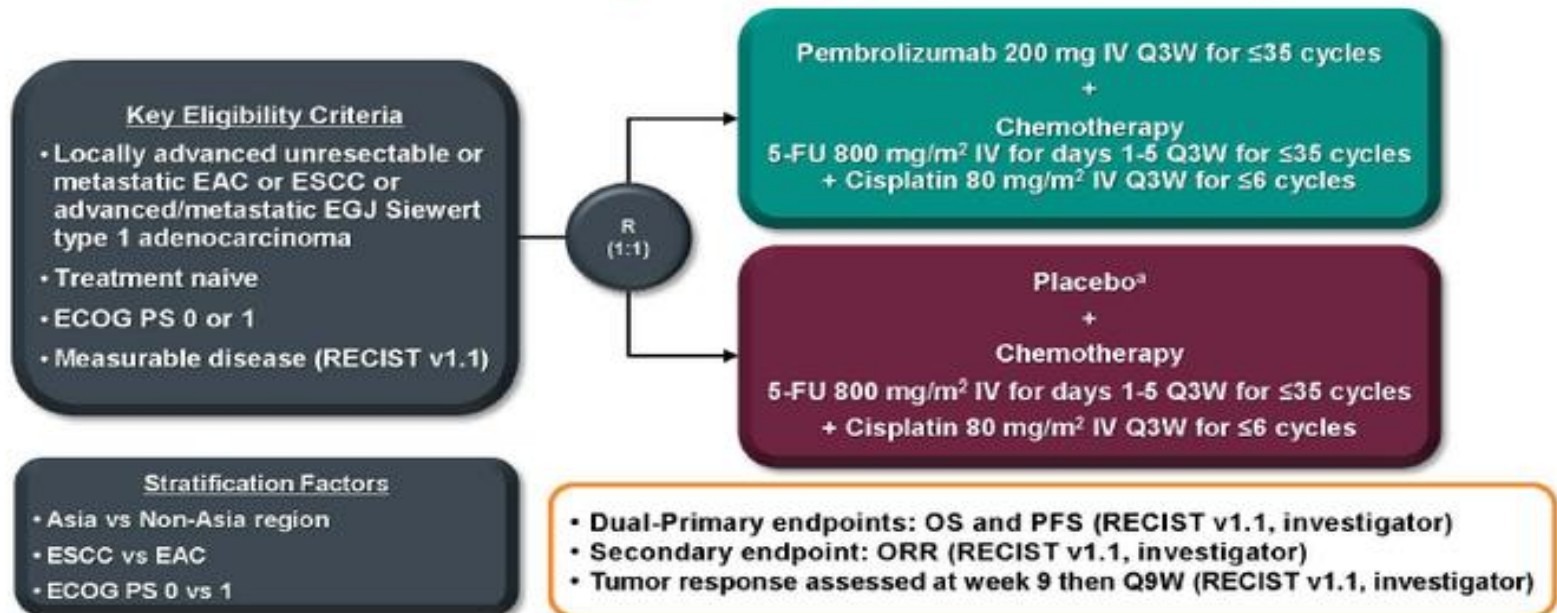
KEYNOTE 590 : pembro + CT vs CT (ADK + CEO) (ESMO® 2020 LBA#8)

CheckMate 648 : Nivo + CT vs CT ou Nivo + Ipi vs CT (ASCO®2021, Abs #LBA4001)

ESCORT-1st : Camrelizumab + CT vs CT (ASCO®2021, Abs #4000)

Kato KN590 ESMO 2020

KEYNOTE-590 Study Design (NCT03189719)



^aSaline IV Q3W for ≤35 cycles. All treatments were continued for the specified number of cycles or until disease progression, intolerable toxicity, withdrawal of consent, or physician decision; EAC, esophageal adenocarcinoma; EGJ, esophagogastric junction; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma.



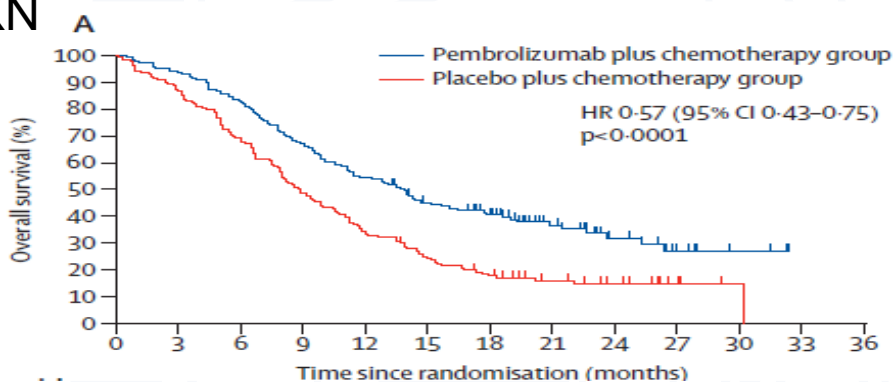
Les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage



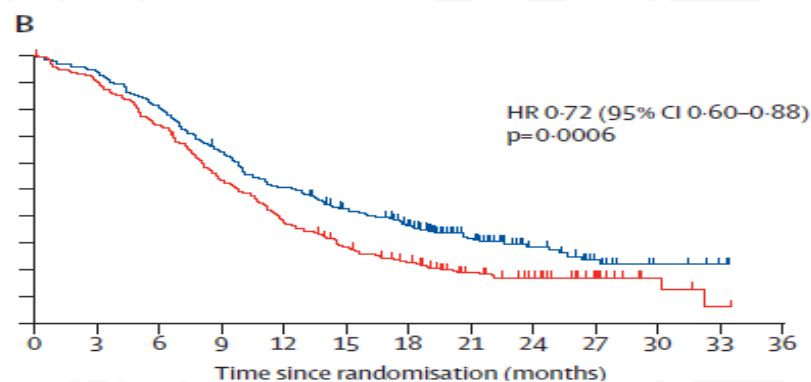
Plusieurs phase III

KEYNOTE 590 : pembro + CT vs CT (ADK + CEO) (ESMO® 2020 LBA#8)
CheckMate 648 : Nivo + CT vs CT ou Nivo + Ipi vs CT (ASCO®2021, Abs #LBA4001)
ESCORT-1st : Camrelizumab + CT vs CT (ASCO®2021, Abs #4000)

KN



Patients CEO et CPS > 10

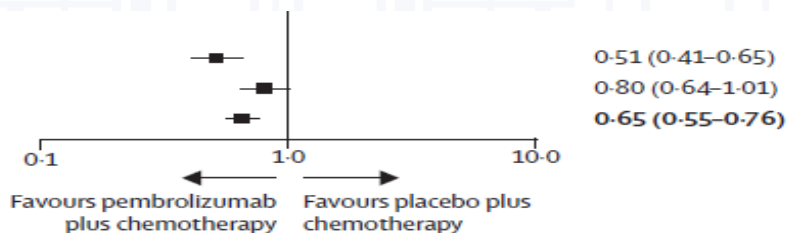


Patients CEO

PD-L1 status

CPS ≥10	314/383
CPS <10	302/347
Overall	630/749

PFS





Les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage



Plusieurs phase III

KEYNOTE 590 : pembro + CT vs CT (ADK + CEO) (ESMO® 2020 LBA#8)

CheckMate 648 : Nivo + CT vs CT ou Nivo + Ipi vs CT (ASCO®2021, Abs #LBA4001)

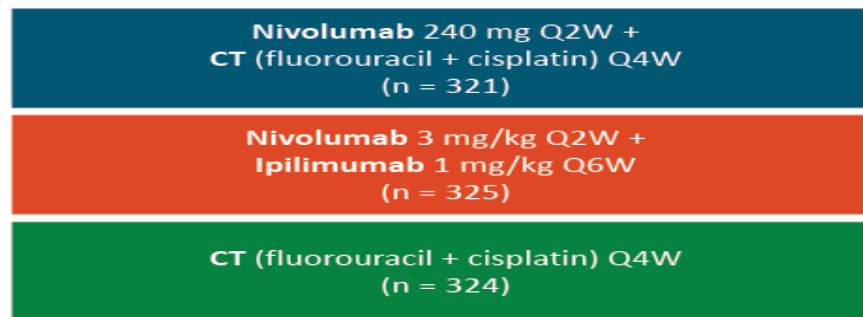
ESCORT-1st : Camrelizumab + CT vs CT (ASCO®2021, Abs #4000)

CheckMate 648: Nivolumab + Ipilimumab or CT vs CT for First-line Treatment of Advanced ESCC

International, randomized, open-label phase III trial

Stratified by PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), region (East Asia vs rest of Asia vs rest of world), ECOG PS (0 vs 1), no. of organs with metastases (≤ 1 vs ≥ 2)

Patients with unresectable advanced, recurrent, or metastatic ESCC; no prior systemic therapy for advanced disease; ECOG PS 0/1 (N = 970)



Until PD (treatment beyond PD permitted for nivolumab arms), unacceptable toxicity, consent withdrawal, or end of study

- Coprimary endpoints: OS and PFS in patients with tumor cell PD-L1 $\geq 1\%$
- Secondary endpoints: OS and PFS in all randomized patients, ORR in all randomized patients and those with tumor cell PD-L1 $\geq 1\%$

Chau. ASCO 2021. Abstr LBA4001.

Slide credit: clinicaloptions.com



Les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage



Plusieurs phase III

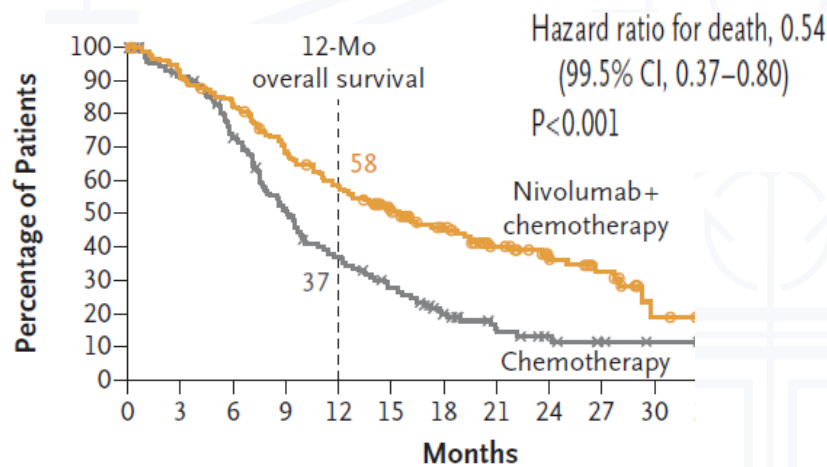
KEYNOTE 590 : pembro + CT vs CT (ADK + CEO) (ESMO® 2020 LBA#8)

CheckMate 648 : Nivo + CT vs CT ou Nivo + Ipi vs CT (ASCO®2021, Abs #LBA4001)

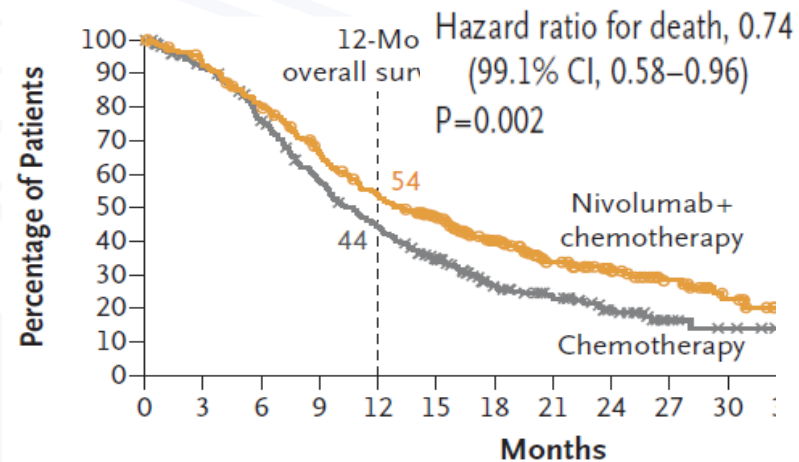
ESCOR-1st : Camrelizumab + CT vs CT (ASCO®2021, Abs #4000)

CM

Survie globale



Patients CEO et PD-L1 expression > 1%



Patients CEO

	Nivolumab plus Chemotherapy (N=158)	Chemotherapy (N=157)
Objective response rate		
Median time to response (range) — mo†	1.5 (0.6–4.3)	1.5 (1.3–9.7)
Median duration of response (95% CI) — mo†	8.4 (6.9–12.4)	5.7 (4.4–8.7)

Objective response rate

Median time to response (range) — mo†

1.5 (0.6–4.3)

1.5 (1.3–9.7)

Median duration of response (95% CI) — mo†

8.4 (6.9–12.4)

5.7 (4.4–8.7)



Les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage



Plusieurs phases III

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)

ESCOROT-1st : Camrelizumab + CT vs CT (ASCO®2021, Abs #4000)

Essai L1	Design	n	Site/histo	% histo	Asiati-ques	Objectif principal	population	SG	SSP
KN-590	FP vs FP + Pembrolizumab	749	CEso + JOG type I CE ou ADK	CE : 73% ADK : 27%	52%	SG - chez CE / CE CPS ≥ 10 / CPS ≥ 10 / tous et SSP - chez CE / CPS ≥ 10 / tous	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	HR 0,80
							Population totale	Positif - HR : 0,73	Positif - HR : 0,65
Checkmate 648	FP vs FP + Nivolumab vs Nivolumab-Ipilimumab	970	CEso CE	CE : 100%	70%	SG et SSP - chez PDL1 > 1% Nivo + CT vs CT SG et SSP - chez PDL1 > 1% Nivo + Ipi 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
ESCOROT-1st	Cisplatine-Paclitaxel (CP) vs CP + Camrélizumab	596	CEso CE	CE : 100%	100%	SG et SSP	Population totale	Positif - HR : 0,70	Positif - HR : 0,56

KN-590 : Kato K et al, ESMO 2020 LBA#8 ; Checkmate 648 : Chau I et al, ESMO 2020 LBA#4001 ; ESCORT1st : Xu RH et al, ASCO 2021 #4000

ESMO 2021:

Jupiter-06 TORIPALIMAB + chimio (HR 0,58)

ORIENT 15 : Sintilimab + chimio (HR : 0,55)

R. Coriat





Les adénocarcinomes de l'oesophage



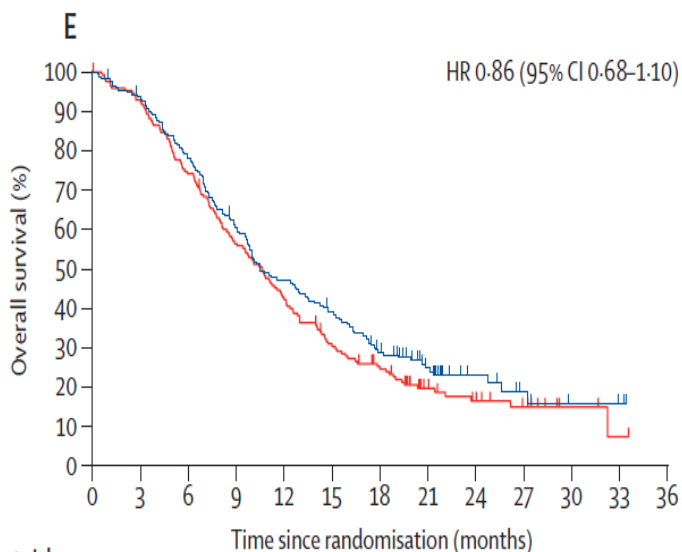
Plusieurs phase III

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)

KN



Patients ADK + CEO

A PFS

Events/patients, n/N

HR (95% CI)

Age, years

<65

332/427

■

0.76 (0.61-0.95)

≥65

239/322

■

0.69 (0.53-0.89)

Histology

Adenocarcinoma

159/201

■

0.74 (0.54-1.02)

Squamous cell carcinoma

412/548

■

0.72 (0.60-0.88)

Favours pembrolizumab plus chemotherapy

Favours placebo plus chemotherapy



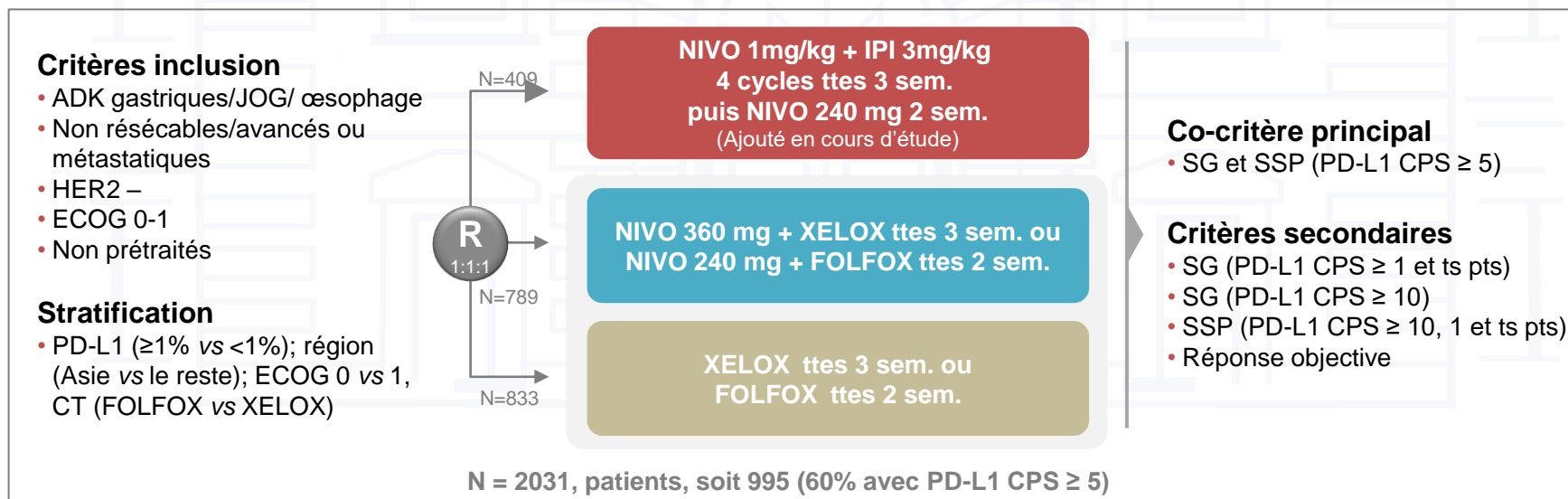
Les adénocarcinomes de l'oesophage



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 ≥ 5
 - Analyse SG chez patients avec score CPS ≥ 1 si critère principal positif





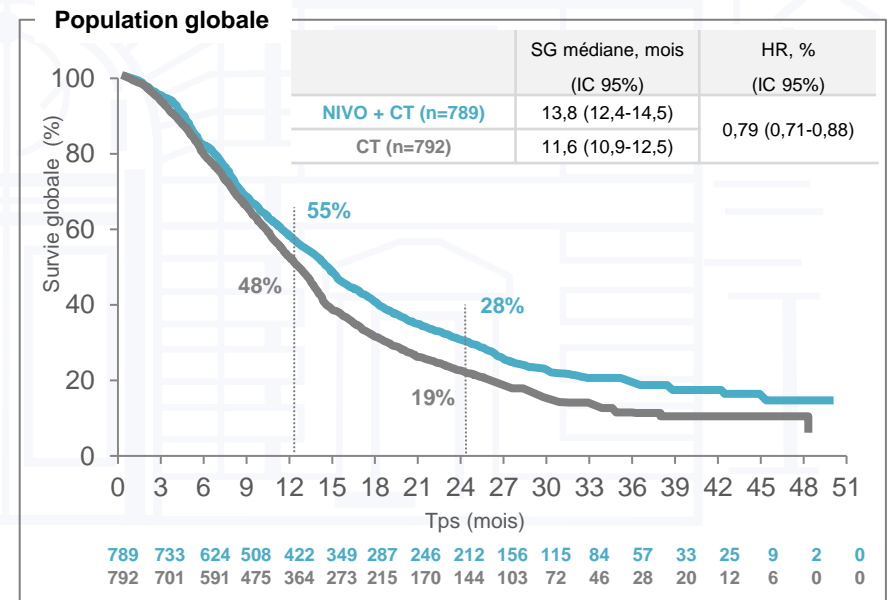
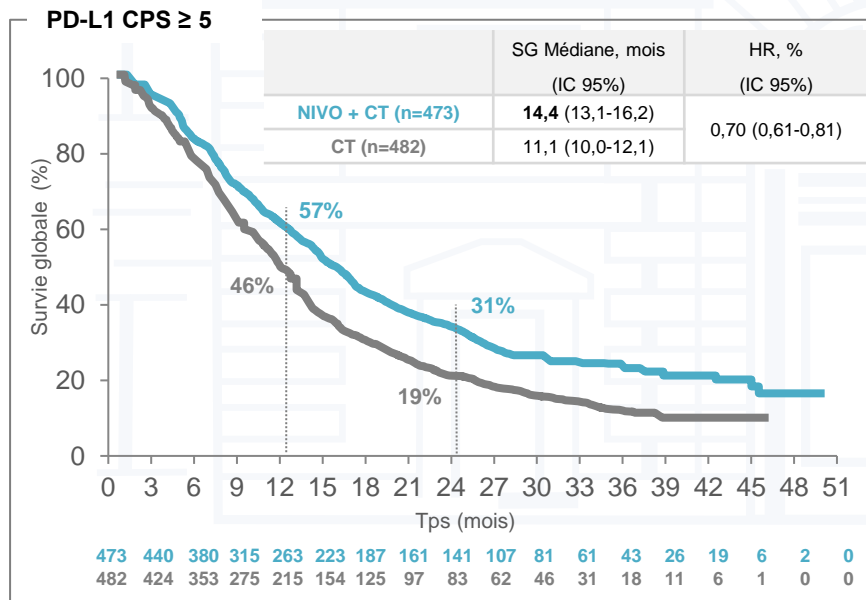
Les adénocarcinomes de l'oesophage



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

- Étude CheckMate 649 : design

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



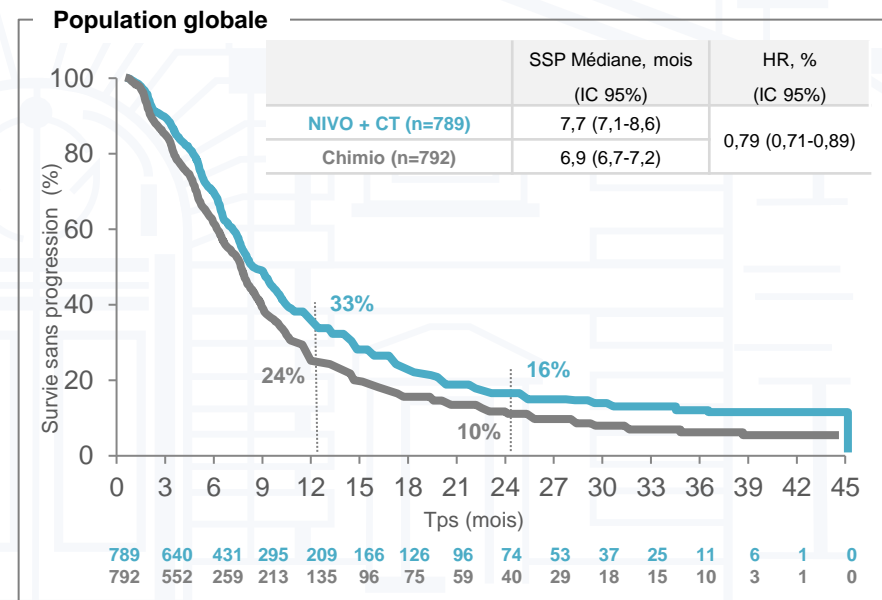
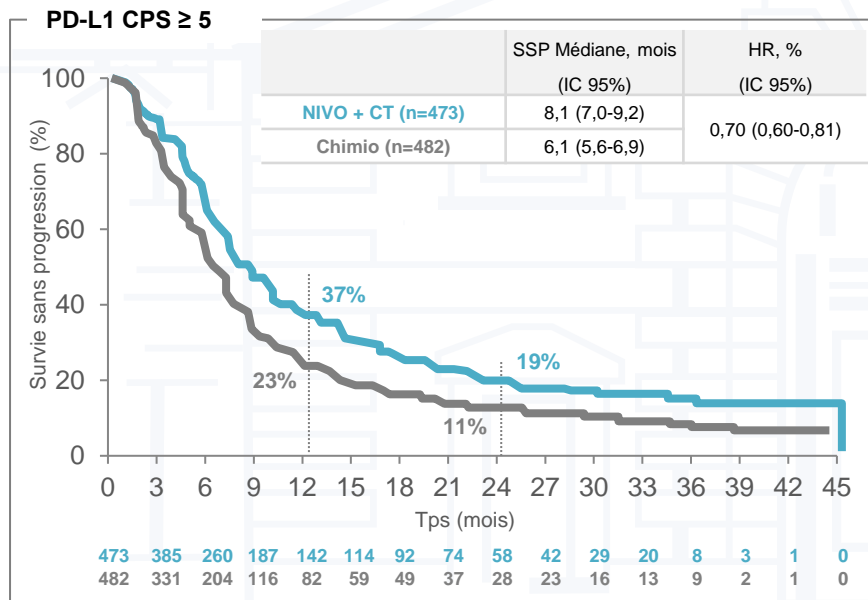


Les adénocarcinomes de l'oesophage



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

- Étude CheckMate 649 : design
- Étude CheckMate 649 : Nivo + Chimio *versus* Chimio (PFS)



- Le bénéfice en SSP est maintenu dans le groupe NIVO + Chimio vs chimio avec une survie supérieure dans le groupe des patients avec une lésion PD-L1 CPS ≥ 5 et dans la population globale



DERNIER MESSAGE ATTENTION

Les adénocarcinomes de l'oesophage



ChekMate-577 : Phase IIIR
(étude publiée dans NEJM 2021; 384: 1191-1203)

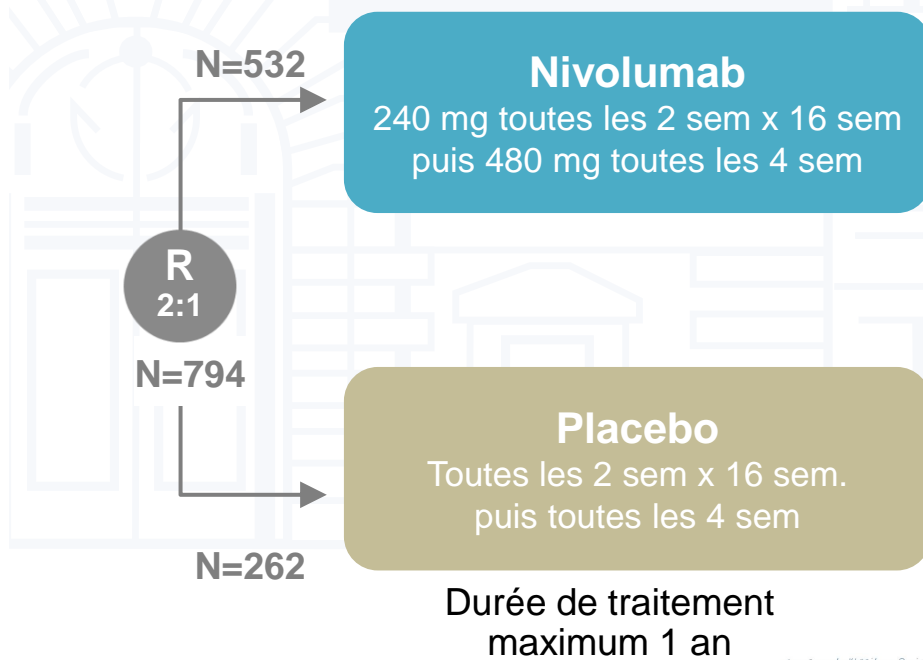
Nivolumab adjuvant des cancers de l'oesophage/JOG opérés après RCT

Critères d'inclusion

- Cancer de l'oesophage/JOG stade II/III
- Adénocarcinome ou carcinome épidermoïde
- RCT néoadjuvante + chirurgie (R0, dans les 4-16 sem. avant randomisation)
- Tumeur résiduelle \geq ypT1 ou \geq ypN1
- PS ECOG 0-1

Stratification

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





DERNIER MESSAGE ATTENTION

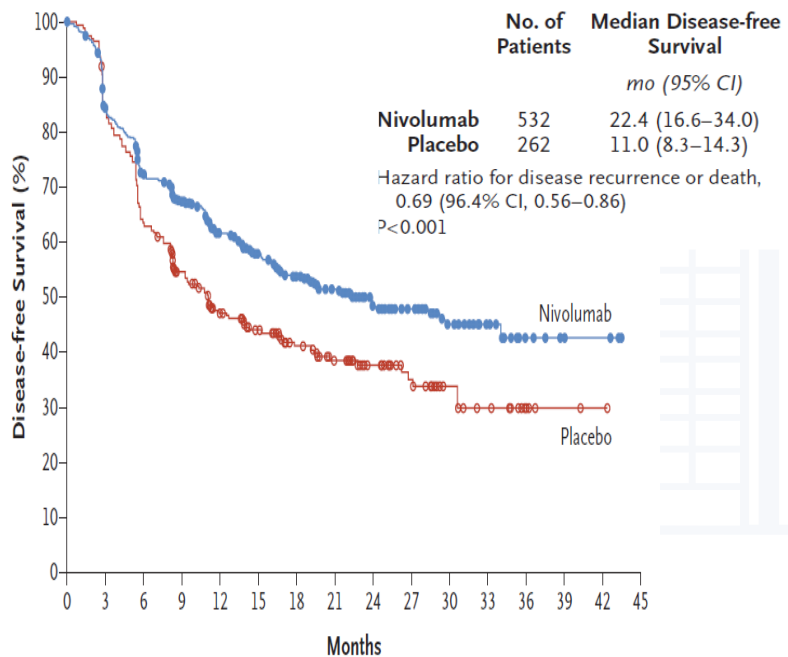
Les adénocarcinomes de l'oesophage



ChekMate-577 : Phase IIIR
(étude publiée dans NEJM 2021; 384: 1191-1203)

Nivolumab adjuvant des cancers de l'oesophage/JOG opérés après RCT

Disease-free Survival in the Overall Population



Subgroup	No. of Patients	Median Disease-free Survival (mo)		Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
		Nivolumab	Placebo	
Tumor-cell PD-L1 expression				
≥1%	129	19.7	14.1	0.75 (0.45–1.24)
<1%	570	21.3	11.1	0.73 (0.57–0.92)
Indeterminate or could not be evaluated	95	Not reached	9.5	0.54 (0.27–1.05)
Pathological lymph-node status				
ypN0	336	Not reached	27.0	0.74 (0.51–1.06)
≥ypN1	457	14.8	7.6	0.67 (0.53–0.86)
Pathological tumor status				
ypT0	47	34.0	5.2	0.35 (0.15–0.82)
ypT1 or ypT2	308	28.3	9.3	0.60 (0.44–0.83)
ypT3 or ypT4	436	18.9	14.1	0.84 (0.64–1.11)

0.00 0.25 0.50 1.00 2.00 4.00

R. Coriat ← Nivolumab Better Placebo Better →



DERNIER MESSAGE ATTENTION

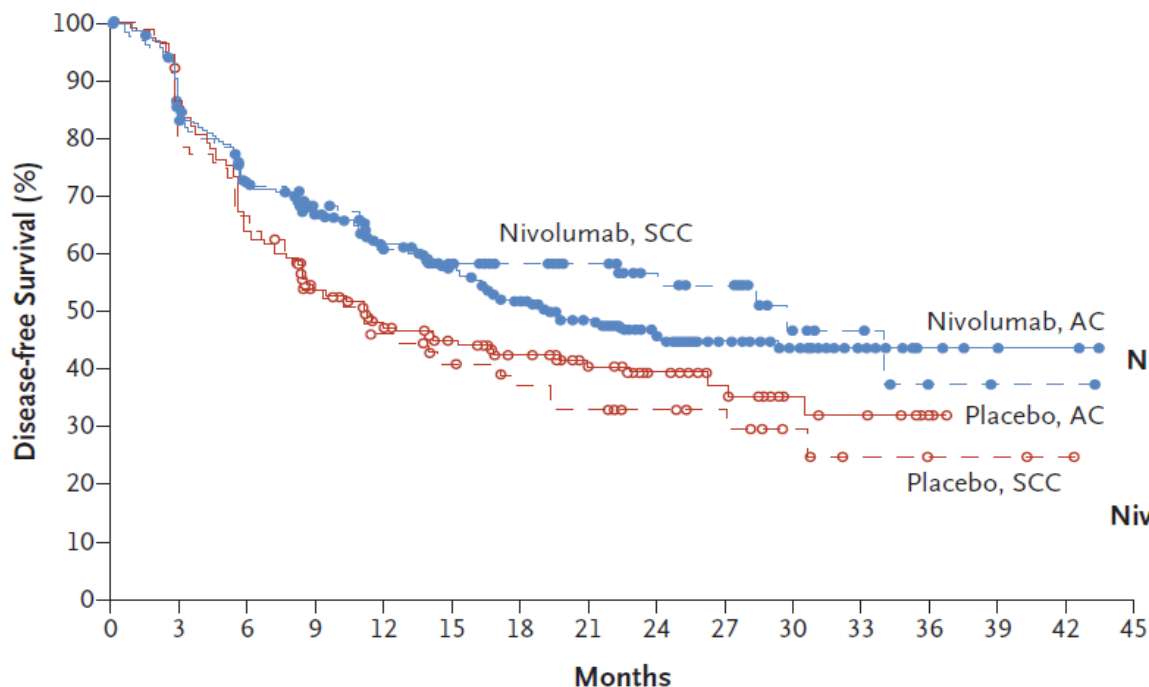
Les adénocarcinomes de l'oesophage



ChekMate-577 : Phase IIIR
(étude publiée dans NEJM 2021; 384: 1191-1203)

Nivolumab adjuvant des cancers de l'oesophage/JOG opérés après RCT

Disease-free Survival According to Histologic Type



	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)			



Conclusions

- Nous avons changé d'ère dans les cancers de l'œsophage avec l'arrivée de l'immunothérapie,
- Dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage le bénéfice de l'immunothérapie est indiscutable et surtout avec un score CPS > 10
- Le traitement dans les CEO avancés est immunothérapie + Chimiothérapie
- Dans les adénocarcinomes le bénéfice est significatif et cela surtout lorsque le CPS > 5.
- Dans les formes localisées (CEO et AdénoK) et opérées après radio-chimiothérapie un traitement adjuvant par nivolumab est indiqué quelque soit le score CPS et PD-L1 pendant 1 an.

- Nb: Plusieurs autres immunothérapies arrivent dans cette indication.