

Immunothérapie dans les cancers œsogastriques

 **Aziz ZAANAN**

 Service de gastroentérologie et oncologie digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Université de Paris Cité (France)

 aziz.zaanan@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'importance des biopsies endoscopiques pré-thérapeutiques
- Connaître les indications et résultats de l'immunothérapie dans les cancers épidermoïde de l'œsophage
- Connaître les indications et résultats de l'immunothérapie dans les adénocarcinomes oeso-gastriques
- Connaître les principaux effets secondaires et leur prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

Amgen ; Astellas ; Lilly ; Merck ; Roche ; Sanofi ; Servier ; Baxter ; MSD ; BMS ; Pierre Fabre ; Havas Life ; Alira Health ; Zymeworks ; Astra Zeneca ; Daiichi Sankyo

MOTS-CLÉS

Cancer gastrique, cancer de l'œsophage, immunothérapie

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Ces dernières décennies ont été marquées par la découverte des mécanismes d'échappement tumoral au contrôle du système immunitaire, et notamment à la réponse lymphocytaire T, avec le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques contre le cancer, telle que l'utilisation des « inhibiteurs de checkpoints immunitaires » (ICI).

Le système immunitaire joue un rôle crucial dans le contrôle de la prolifération des tumeurs, et fait intervenir plusieurs acteurs (1). Après la reconnaissance du complexe CMH-peptide par le récepteur du lymphocyte T, la réponse immunitaire est modulée par plusieurs signaux de co-stimulation (ou « checkpoints ») activateurs ou inhibiteurs. La balance de ces différents signaux détermine l'activation du lymphocyte T (LT) menant soit à la destruction de la cellule cible, soit à l'inhibition du LT (anergie) induisant la tolérance immunitaire. En détournant ce système par l'expression de checkpoints inhibiteurs à sa surface, la cellule tumorale est ainsi capable d'échapper à la réponse immunitaire effectrice. Des anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules de co-stimulation inhibitrices, tels que « Programmed-cell death 1 » (anti-PD-1) et « cytotoxic T lymphocyte antigen 4 » (anti-CTLA-4) ou leur ligand « Programmed-cell death ligand 1 » (anti-PD-L1), ont ainsi été développés pour

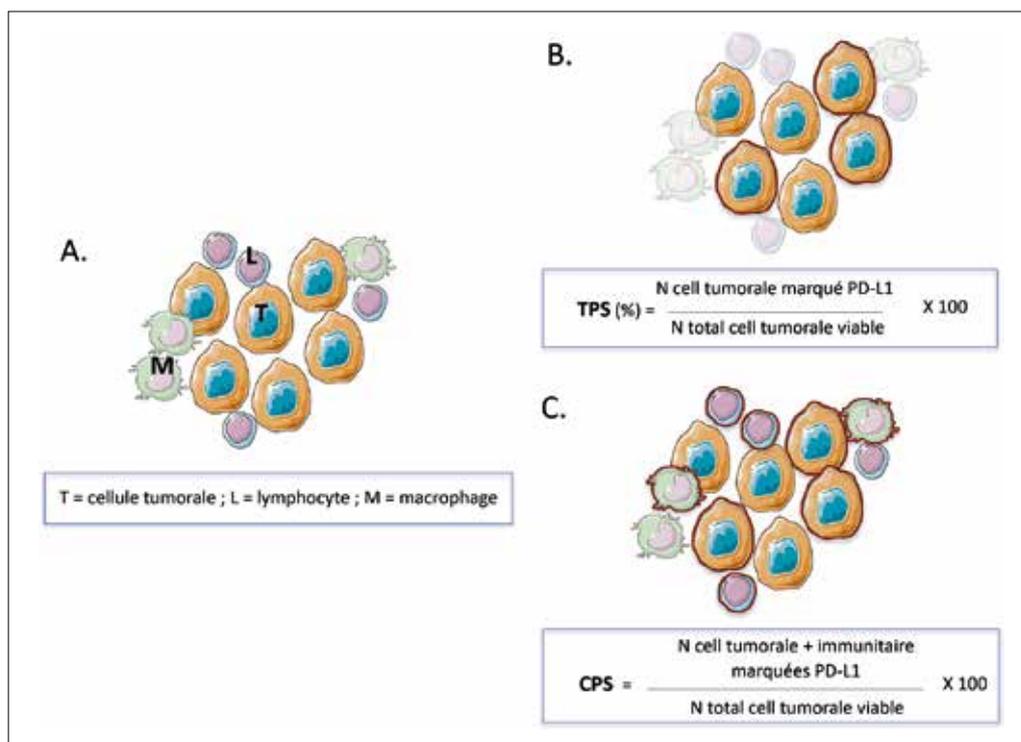
restaurer une immunité anti-tumorale efficace. Ces ICI ont permis de renforcer l'arsenal thérapeutique en oncologie mais leur efficacité varie selon le type de cancers et l'expression de certains biomarqueurs (1).

Les cancers œsogastriques ont été les parents pauvres des innovations thérapeutiques de l'oncologie digestive ces dernières décennies. En effet, de nombreux essais randomisés de phase III testant des d'anticorps monoclonaux ou tyrosine kinase inhibitrices se sont révélés négatifs (2-3). Cependant, l'avènement récent de l'immunothérapie dans les cancers œsogastriques a permis ainsi plusieurs AMM européennes et accès précoces en France ces derniers mois, alors que dans le même temps ces médicaments ont été mis en échec dans les autres tumeurs digestives, à l'exception des rares tumeurs avec instabilité des microsatellites (MSI). Après l'euphorie suscitée par l'avalanche des publications d'études de phase III positives dans les tumeurs œsogastriques, il reste néanmoins important de bien garder à l'esprit les analyses de sous-groupes (pré-planifiées ou non) qui nous permettent d'affiner les indications de l'immunothérapie et mieux cibler les populations qui en bénéficient le plus (4). En effet, les indications d'immunothérapie dans les tumeurs œsogastriques sont le plus souvent limitées à des sous-groupes de patients que les oncologues peuvent identifier à partir de biomarqueurs tumoraux. Il s'agit ici de souligner l'importance des biopsies endoscopiques qui doivent être réalisées en nombre suffisant pour permettre

le diagnostic histologique d'une part, et permettre également d'autre part l'analyse de ces nouveaux biomarqueurs (2-3).

En plus du statut dMMR/MSI et HER2 des adénocarcinomes œsogastriques, on évalue maintenant l'expression de PDL1 à travers les scores CPS ou TPS, capables d'influencer la réponse à l'immunothérapie des cancers œsogastriques. Le score CPS (*combined positive score*) représente le ratio du nombre de cellules exprimant PD-L1, incluant à la fois les cellules tumorales et les cellules immunes du microenvironnement tumoral (lymphocytes et macrophages), par le nombre total de cellules tumorales ($\times 100$) ; alors que le TPS (*tumor proportion score*) représente lui le ratio du nombre de cellules tumorales exprimant PD-L1 (sans prendre en compte les cellules immunes) par le nombre total de cellules tumorales (2-3) (**figure 1**).

Figure 1



En revanche, aucun traitement adjuvant n'avait démontré un intérêt jusqu'aux résultats de l'étude CheckMate 577. Cet essai international de phase III a randomisé (ratio 2:1) 794 patients pour recevoir une immunothérapie par nivolumab (240 mg/2 semaines pendant 4 mois, puis 480 mg/4 semaines pendant 8 mois) *versus* placebo après un traitement par RCT néoadjuvante + chirurgie R0 pour un cancer de l'œsophage (60 %) ou de la JOG (40 %) de stade II ou III, et ce quel que soit le type histologique (adénocarcinome, 71 %). Les patients en réponse complète histologique étaient exclus. Après un suivi médian de 2 ans, l'objectif principal était atteint montrant une amélioration significative de la survie sans récurrence (SSR) (qui était doublée) en faveur du traitement par nivolumab (22,4 vs. 11 mois, $p < 0,001$). En analyse de sous-groupes, l'efficacité n'était pas dépendante du niveau d'expression de PD-L1, mais les tumeurs de la JOG semblaient moins bénéficier de l'immunothérapie que les tumeurs de l'œsophage (6).

Sur la base de cette étude, la FDA et l'EMA ont donné leur autorisation de mise sur le marché en 2021 pour le nivolumab en adjuvant du cancer de l'œsophage avec résidu tumoral après RCT préopératoire suivie de chirurgie. Le nivolumab n'est pas encore remboursé en France mais ce médicament est disponible via l'accès précoce octroyé par l'HAS en janvier 2022.

Après la publication de l'étude CheckMate 577, d'autres résultats de sous-groupes ont été communiqués à l'ASCO 2021 montrant que les patients avec tumeurs CPS ≥ 5 tiraient un bien plus grand bénéfice de SSR par rapport aux tumeurs CPS < 5 (7).

Radio-chimiothérapie exclusive

Pour les formes localement avancées non résécables et/ ou pour les patients non opérables, la RCT exclusive est le traitement de référence sur la base de l'étude RTOG 85-01. En effet, cet essai de phase III avait montré qu'une radiothé-

Cancer épidermoïde de l'œsophage

En France, l'estimation de l'incidence des cancers de l'œsophage est d'environ 5 500 nouveaux cas par an et le nombre de décès de 3 700 (3). Dans 2/3 des cas, le type histologique est le carcinome épidermoïde avec une prédominance masculine, même si l'incidence des adénocarcinomes de l'œsophage est en augmentation ces dernières décennies. La prise en charge des patients dépend du stade de la maladie.

Forme non métastatique

Radio-chimiothérapie préopératoire

Pour les cancers définis comme « résécables », la radio-chimiothérapie (RCT) préopératoire est considérée comme un des traitements standard sur la base des résultats de l'étude néerlandaise de phase III « CROSS ». Cette étude qui a inclus 366 patients avec une tumeur de l'œsophage T1N1 ou T2-3N0, porteurs principalement d'une tumeur du 1/3 inférieur de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (JOG) (80 %) et correspondant à un adénocarcinome dans la majorité des cas (75 %), a montré qu'un traitement préopératoire par radiothérapie délivrant la dose de 41,4 Gy à raison de 5 fractions de 1,8 Gy/semaine en combinaison à une chimiothérapie hebdomadaire par paclitaxel-carboplatine permettait une amélioration significative de la survie globale (SG) par rapport à une chirurgie seule. Ces résultats ont été confirmés récemment après un suivi médian de plus de 10 ans (5).

rapie à la dose de 50 Gy associée à une chimiothérapie par fluorouracil + cisplatine améliorerait significativement la SG par rapport au traitement standard de l'époque qui était une radiothérapie exclusive de 64 Gy (8). Par la suite, des essais de phase III ont montré d'une part, la faisabilité de l'oxaliplatine en remplacement du cisplatine dans ce schéma de RCT exclusive, et d'autre part, l'absence d'amélioration de la survie en cas d'escalade de dose de la radiothérapie à 60 Gy (3). Dans cette indication de RCT exclusive, plusieurs essais randomisés sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt d'une immunothérapie administrée de façon concomitante avec la RCT ou après celle-ci en consolidation.

Forme avancée

Les formes avancées de cancers de l'œsophage sont définies comme des tumeurs métastatiques ou localement avancées non résecables, ces dernières pouvant représenter jusqu'à 10-15 % des populations incluses dans les essais thérapeutiques dédiés à ces formes dites avancées. Pour ces patients, le pronostic reste sombre n'excédant pas 1 an en médiane de survie. Avant l'avènement de l'immunothérapie, le traitement de première ligne reposait sur une chimiothérapie palliative à base de sels de platine, et pour les patients susceptibles de recevoir des lignes de chimiothérapie ultérieures, le traitement reposait sur des avis experts en l'absence d'essais randomisés (3).

Première ligne de traitement

Aussi étonnant que cela puisse paraître à la vue du faible nombre d'essais randomisés dans le passé dédiés aux cancers épidermoïdes de l'œsophage métastatique, l'immunothérapie en association avec la chimiothérapie de première ligne a été testée récemment à travers 5 essais randomisés de phase III dont les résultats ont été publiés ces trois dernières années. Notons en préambule que parmi ces 5 études, 2 sont internationales (dont une a inclus des patients avec les 2 types histologiques), et les 3 autres ont inclus exclusivement des patients asiatiques avec des cancers épidermoïdes ; le point commun est que ces 5 études ont atteint leur objectif principal en démontrant l'intérêt de combiner l'immunothérapie à une chimiothérapie de première ligne. Nous développerons plus en détails les 2 études internationales qui fournissent des données applicables à nos pratiques quotidiennes.

La première étude internationale publiée est l'essai Keynote 590 ayant évalué l'intérêt d'ajouter le pembrolizumab (anti-PD1) à une chimiothérapie de première ligne par 5FU + cisplatine toutes les 3 semaines chez 749 patients (d'origine asiatique, 54 %) avec un carcinome épidermoïde (CE) (73 %) ou un adénocarcinome de l'œsophage (pour ces derniers, la moitié était des tumeurs de la JOG Siewert 1), localement avancé non résecable (10 %) ou métastatique (90 %). Les objectifs principaux étaient multiples : la SG chez les patients avec CE et CPS ≥ 10 , ainsi que la SG et la survie sans progression (SSP) chez les patients avec CE, CPS ≥ 10 et pour la population globale. Les résultats de survie étaient en faveur du pembrolizumab pour la population globale et pour tous les sous-groupes pré-planifiés, avec cependant un moindre bénéfice en cas de score CPS < 10 [HR= 0,80 (0,64-1,01)] (9). **En 2021, sur la base de cette étude, le pembrolizumab a été autorisé en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et fluoropyrimidine pour les patients avec un CE de l'œsophage ou un adénocarcinome de l'œsophage ou de la JOG**

HER2 négatif, avec CPS ≥ 10 en Europe, et quel que soit le CPS aux États-Unis. En attendant le remboursement en France, un accès précoce a été octroyé par l'HAS en mars 2022.

L'autre étude internationale est l'essai CheckMate 648 qui vient confirmer ces résultats avec le nivolumab (anti-PD1). Il s'agit d'une phase III internationale (Asie, 70 %) avec 3 bras de traitement comparant le 5FU + cisplatine (toutes les 4 semaines) seul ou combiné au nivolumab (toutes les 2 semaines) *versus* une double immunothérapie par nivolumab + ipilimumab (anti-CTLA4) chez 970 patients avec un CE avancé de l'œsophage (localement avancé non résecable, 13 %). L'objectif principal était la SG et la SSP. Pour la comparaison évaluant l'intérêt d'ajouter le nivolumab à la chimiothérapie, l'objectif était atteint avec un gain en survie plus important chez les patients avec un PDL1 ≥ 1 % (en analyse de sous-groupes, il n'y avait pas davantage de survie en cas de PDL1 < 1 %) (10). Concernant la comparaison entre la chimiothérapie et la double immunothérapie, cette dernière permettait une amélioration significative de la SG mais pas de la SSP, et ce même pour les patients avec une tumeur PDL1 > 1 %. **En 2022, sur la base de cette étude, le nivolumab a été autorisé en Europe et aux États-Unis en première ligne de traitement pour les CE avancés de l'œsophage, soit en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et fluoropyrimidine, soit en combinaison avec l'ipilimumab ; cependant, si la FDA n'a pas conditionné cette autorisation au statut PDL1, l'EMA l'a restreinte aux patients avec une tumeur PDL1 ≥ 1 %. À ce jour, ce médicament n'est pas encore accessible en France.**

En parallèle, 3 essais randomisés de phase III asiatiques ont confirmé l'intérêt d'ajouter un anticorps anti-PD1 à une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine dans le traitement du cancer épidermoïde de l'œsophage avancé. Il s'agit des études ESCORT-1st (camrélizumab) (11), JUPITER-06 (toripalimab) (12) et ORIENT-15 (sintilimab) (13). Les résultats de ces études sont détaillés dans le **tableau 1**.

Deuxième ligne de traitement

Rappelons qu'il n'y a aucun standard thérapeutique en deuxième ligne de traitement, et que seules les chimiothérapies cytotoxiques à base de taxane ou d'irinotecan étaient proposées avec un niveau de preuve faible chez les patients en état général conservé. L'immunothérapie dans le cancer avancé de l'œsophage s'est d'abord développée en deuxième ligne de traitement chez des patients prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine mais naïfs d'immunothérapie. Parmi les 4 études randomisées de phase III, dont les résultats sont déjà communiqués et publiés, toutes ont comparé une immunothérapie anti-PD1 seule *versus* chimiothérapie par taxane ou irinotecan, et une seule a inclus majoritairement des patients non asiatiques (Keynote-181).

L'étude internationale Keynote-181 a comparé le pembrolizumab *versus* chimiothérapie par taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou irinotecan, chez 628 patients (dont 39 % inclus dans des pays asiatiques) ayant un cancer avancé (métastatique, 92 %) de l'œsophage (CE, 63 %) en progression après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (14). Parmi les 3 objectifs principaux de l'étude (SG chez les CPS ≥ 10 , CE et pour la population globale), seule la SG chez les patients avec un CPS ≥ 10 était améliorée de façon statistiquement significative. En revanche, bien que

Tableau 1 : Traitement de première ligne du cancer avancé de l'oesophage (phase III)

Phase III - L1	Design	n	Histologie (%)	Asie	Objectif principal	Population	SG	SSP
KN-590 Sun, Lancet 2021 (9)	FP vs FP + Pembrolizumab	749	CE : 73% ADK : 27%	53%	SG - CE / CE CPS ≥ 10 / CPS ≥ 10 / totale SSP - CE / CPS ≥ 10 / totale	CE	Positif - HR : 0,72	Positif - HR : 0,65
						CE CPS ≥ 10	Positif - HR : 0,57	-
						CPS ≥ 10	Positif - HR : 0,62	Positif - HR : 0,51
						Population totale	Positif - HR : 0,73	Positif - HR : 0,65
Checkmate 648 Doki, NEJM 2022 (10)	FP vs FP + Nivolumab vs Nivolumab-Ipilimumab	970	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 - HR : 1,02
						Population totale	Positif - HR : 0,78	Négatif - HR : 1,26
ESCORT-1 st Luo, JAMA 2021 (11)	Cisplatine-Paclitaxel vs CP + Camrélizumab	596	CE : 100%	100%	SG et SSP	Population totale	Positif - HR : 0,70	Positif - HR : 0,56
JUPITER-06 Wang, Cancer Cell 2022 (12)	Cisplatine-Paclitaxel vs CP + Toripalimab	514	CE : 100%	100%	SG et SSP	Population totale	Positif - HR : 0,58	Positif - HR : 0,58
ORIENT-15 Lu, BMJ 2022 (13)	Cisplatine-Paclitaxel vs Cisplatine-FP vs CP + Sintilimab	659	CE : 100%	100%	SG SG CPS ≥ 10	Population totale	Positif - HR : 0,63	Positif - HR : 0,56
						CPS ≥ 10	Positif - HR : 0,64	Positif - HR : 0,58

Abréviations : FP, fluoropyrimidine+cisplatine ; CP, cisplatine+paclitaxel ; CE, carcinome épidermoïde ; ADK, adénocarcinome ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression

Tableau 2 : Traitement de deuxième ligne du cancer avancé de l'oesophage (phase III)

Phase III - L2	Design	n	Histologie (%)	Asie	Objectif principal	Population	SG	SSP
KN-181 Kojima, JCO 2020 (14)	Pembrolizumab vs CT (taxane ou irinotécan)	628	CE : 64% ADK : 37%	39%	SG - chez CPS ≥ 10 - chez CE - Population totale	CPS ≥ 10	Positif HR : 0,69	Positif HR : 0,73
						CE	Négatif	Négatif
						totale	Négatif	Négatif
Attraction 3 Kato, Lancet Oncol 2019 (15)	Nivolumab vs CT (taxane)	419	CE : 100%	96%	SG	totale	Positif HR : 0,77	Négatif
RATIONALE 302 Shen, JCO 2022 (15)	Tislélizumab vs CT (taxane ou irinotécan)	512	CE : 100%	79%	SG	totale	Positif HR : 0,70	Négatif
ESCORT Huang, Lancet Oncol 2020 (16)	Camrélizumab vs CT (docétaxel ou irinotécan)	457	CE : 100%	100%	SG	totale	Positif HR : 0,71	Positif HR : 0,69

Abréviations : CT, chimiothérapie ; CE, carcinome épidermoïde ; ADK, adénocarcinome ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression

la SG ait été améliorée pour les 2 autres objectifs principaux, les résultats n'atteignaient pas le seuil de significativité prédéfini. Sur la base de ces résultats, le nivolumab a été autorisé en 2019 par la FDA aux États-Unis pour le sous-groupe de patient avec un cancer de l'oesophage avancé CPS ≥ 10 ; en revanche, il n'y pas d'AMM européenne dans cette indication.

Pour les 3 autres essais de phase III ayant inclus majoritairement ou quasi exclusivement des patients asiatiques avec un CE de l'oesophage, l'immunothérapie anti-PD1 était supérieure à la chimiothérapie de deuxième ligne en termes de SG pour l'ensemble de la population. Il s'agit des études

ATTRACTION 3 (nivolumab) (15), RATIONALE-302 (tislélizumab) (16) et ESCORT (camrélizumab) (17) dont les résultats sont détaillés dans le **tableau 2**. En regardant les analyses de sous-groupes en fonction du CPS/TPS (qui ne faisait pas partie systématiquement des objectifs de l'étude), il semblerait que l'expression du PD-L1 soit moins impactant sur la survie que dans les autres études, soulevant ainsi le rôle du type histologique et l'origine géographique des patients dans la prise en compte de ces scores.

Au total, les résultats de ces essais randomisés viennent confirmer la supériorité de l'immunothérapie anti-PD1 seule sur la chimiothérapie cytotoxique de deuxième ligne de trai-

tement du cancer avancé de l'œsophage avec un bénéfice plus prononcé en cas de tumeur CPS ≥ 10 pour l'étude internationale Keynote-181. Cependant, en pratique clinique, ces résultats ne sont transposables que pour les patients naïfs d'immunothérapie avec CPS ≥ 10 , ce qui doit devenir maintenant une exception compte tenu des résultats en première ligne.

Adénocarcinome œsogastrique

En France, la diminution de l'incidence des cancers gastriques (hors jonction œsogastrique) est parvenue à un plateau avec environ 6 500 nouveaux cas annuels (2-3). Cependant, l'incidence des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique est en augmentation dans les pays occidentaux. Si la prise en charge thérapeutique des formes localisées peut différer entre les adénocarcinomes de la jonction et ceux de l'estomac, celle des formes avancées est plus commune aux deux localisations même si les patients avec tumeur de la JOG peuvent être inclus dans les essais dédiés à la fois à l'œsophage (Siewert 1) et l'estomac (2-3).

Forme non métastatique

Le traitement de référence des adénocarcinomes œsogastriques localisés repose sur la chimiothérapie péri-opératoire avec 2 essais randomisés (MAGIC et ACCORD7) ayant montré la supériorité d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et cisplatine par rapport à la chirurgie seule (2). Par la suite, l'essai du groupe allemand AIO a démontré la supériorité de la trithérapie FLOT (combinant fluorouracil, oxaliplatine et docétaxel) sur le traitement de référence de l'essai MAGIC, en termes de SG et de SSR chez des patients avec adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG classé au moins T2 et/ou N+ (18). Plusieurs essais randomisés évaluent actuellement l'intérêt d'ajouter une immunothérapie à la chimiothérapie péri-opératoire. Des premiers résultats ont été communiqués à l'ASCO 2022 avec l'étude de phase II-III randomisée (essai DANTE) ayant montré sur 295 patients que le taux de régression histologique était meilleur dans le groupe chimiothérapie péri-opératoire avec immunothérapie par atézolizumab (anti-PDL1) *versus* chimiothérapie péri-opératoire seule (19). Ces résultats d'efficacité jugés sur la pièce opératoire étaient corrélés au CPS et au statut dMMR/MSI. Les résultats des phases III en cours sont attendus pour les prochains congrès.

Cas particulier des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique

Le traitement des adénocarcinomes de la JOG se situe à la croisée des chemins entre le traitement des adénocarcinomes de l'œsophage et de l'estomac. En effet, il existe actuellement 2 standards thérapeutiques que sont la chimiothérapie péri-opératoire et la RCT préopératoire (suivie maintenant d'une immunothérapie en adjuvant par nivolumab sur la base de l'étude checkmate 577). Les résultats préliminaires de l'essai NEOAEGIS qui a comparé ces 2 stratégies thérapeutiques ont été communiqué à l'ASCO 2021 avec amendement en cours d'étude pour remplacer le schéma MAGIC (administré à 90 % des patients) par le FLOT (10 %) pour le groupe chimiothérapie péri-opératoire. Si le taux de réponse histologique complète (20 % *vs.* 5 %) et de résection R0 (95 % *vs.* 82 %)

était meilleur dans le bras RCT, le taux de survie à 3 ans était semblable (56 % *vs.* 57 %) amenant les auteurs à stopper les inclusions pour futilité et à conclure à la non-infériorité de la chimiothérapie péri-opératoire sur la RCT (20). D'autres essais comparant ces 2 stratégies sont en cours, de même que ceux évaluant la chimiothérapie péri-opératoire avec immunothérapie, dont les résultats nous permettront peut-être d'affiner nos indications thérapeutiques avec notamment l'aide des biomarqueurs.

Cas particulier des tumeurs avec instabilité des microsatellites

Les formes localisées des adénocarcinomes œsogastriques avec phénotype dMMR/MSI semblent avoir un bon pronostic et ne pas bénéficier de la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante (21).

L'étude de phase II NEONIPIGA a évalué l'intérêt d'une immunothérapie préopératoire par nivolumab + ipilimumab (6 cycles) et post-opératoire par nivolumab seul (9 cycles) chez des patients avec un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG classé cT2-T4Nx avec phénotype dMMR/MSI. Sur les 29 patients analysés, le taux de réponse histologique complète (objectif principal) était de 58,6 % (22). Les résultats à long terme sur la survie avec un plus long suivi sont attendus mais ces données préliminaires sont extrêmement encourageantes. D'autres études sont en cours pour conforter l'efficacité de cette stratégie thérapeutique prometteuse, comme l'étude IMHOTEP en France (NCT04795661).

Forme avancée

Dans les adénocarcinomes œsogastriques métastatiques, l'immunothérapie a été évaluée par des essais de phase III dans différentes situations : i) en monothérapie dans la maladie réfractaire, ii) en comparaison avec la chimiothérapie, et iii) en combinaison avec une première ligne de chimiothérapie (**tableau 3**).

Immunothérapie dans la maladie réfractaire

L'essai ATTRACTION-02 est le premier essai randomisé de phase III évaluant l'immunothérapie dans le cancer gastrique. Il s'agit d'un essai exclusivement asiatique ayant comparé le nivolumab *versus* placebo au-delà de la deuxième de ligne de traitement du cancer de l'estomac métastatique. Dans cette étude, le nivolumab a montré une amélioration significative de la SG comparativement au placebo, et ce indépendamment du statut PD-L1. Sur la base de ces résultats, le nivolumab a obtenu une AMM au Japon pour tous les patients ayant reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie (23). Dans l'essai de phase II international Keynote-059, le pembrolizumab, évalué en monothérapie en 3^e ligne ou plus, permettait un taux de réponse objective de 15,5 % chez les patients ayant un cancer PDL1 CPS ≥ 1 *vs.* 6,4 % chez les patients CPS < 1 (24). Cependant, ces travaux n'ont pas été poursuivis et confirmés en phase III.

Immunothérapie *versus* chimiothérapie

Ces dernières années, plusieurs essais randomisés de phase III ont comparé l'immunothérapie à la chimiothérapie chez des patients inclus dans différentes lignes de traitement :

- **En première ligne** : l'essai international de phase III JAVELIN Gastric 100, a montré que l'avelumab n'améliorait pas de façon significative la survie des patients

Tableau 3 : Traitement des adénocarcinomes avancés oesogastriques (phase III)

Nom	Auteur, Année	Population	Phase	Ligne	Bras expérimental	Bras contrôlé	Objectif Principal	Résultats	Remarques
Maladie réfractaire									
ATTRACTION-02 (23)	Kang, 2017	Asie	III	3+	Nivolumab	BSC	SG	Positif	Pas d'impact du statut PD-L1
Immunothérapie versus chimiothérapie									
JAVELIN Gastric 100 (25)	Moehler, 2020	Monde	III	1	Avelumab	Folfox	SG	Négatif	Négatif aussi pour les PD-L1+
Keynote-061 (26)	Shitara, 2018	Monde	III	2	Pembrolizumab	paclitaxel	SG et SSP CPS≥1	Négatif	
JAVELIN Gastric 300 (27)	Bang, 2018	Monde	III	3	Avelumab	paclitaxel ou irinotecan	SG	Négatif	Négatif aussi pour les PD-L1+
Immunothérapie en combinaison avec la chimiothérapie de 1^{ère} ligne									
Checkmate-649 (28-29)	Janjigian, 2021	Monde	III	1	Xelox ou Folfox + Nivolumab	Xelox ou Folfox	SG et SSP CPS≥5	Positif	CPS<5 : pas de bénéfice
	Shitara 2022				Nivolumab + ipilimumab	Xelox ou Folfox	SG et SSP CPS≥5	Négatif	
Keynote-062* (30)	Shitara, 2020	Monde CPS≥1	III	1	Fluorop. + cisplatine + pembro	Fluorop. + cisplatine	SG et SSP	Négatif	Négatif aussi pour CPS≥10
ATTRACTION-04 (31)	Boku, 2020	Asie	III	1	S1 ou xeloda + oxaliplatine + Nivolumab	S1 ou xeloda + oxaliplatine	SG et SSP	Positif (SSP)	Négatif en SG
ORIENT-16 (32)	Xu, 2021	Asie (Chine)	III	1	Xelox + Sintilimab	Xelox	SG et SG CPS≥5	Positif	Résultats pour CPS<5 ? (non communiqués)

* étude Keynote-062, un deuxième objectif était la non-infériorité du pembrolizumab sur la chimiothérapie : objectif atteint

Abréviations : CPS : Combined Positive Score ; BSC : Best Supportive Care ; SG : Survie globale ; SSP : Survie Sans Progression

comparativement à une maintenance/ pause après une chimiothérapie d'induction, et ce quel que soit le statut PD-L1 (négatif ou positif) (25).

- **En deuxième ligne :** l'essai international de phase III KEYNOTE-061, a montré que le pembrolizumab n'était pas plus efficace que le paclitaxel chez les patients avec une tumeur PD-L1 CPS ≥ 1 (26).
- **En troisième ligne :** l'essai international de phase III JAVELIN Gastric 300, a montré que l'avelumab n'améliorait pas la survie des patients comparativement à une chimiothérapie cytotoxique (paclitaxel ou irinotecan), et ce quel que soit le statut PD-L1 (27).

Immunothérapie en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne

Tumeur HER2 négative

L'étude de phase III internationale Checkmate 649 a comparé 3 bras de traitement : la chimiothérapie seule (XELOX ou FOLFOX) (n= 792), la combinaison chimiothérapie + nivolumab (n= 789) et l'association nivolumab + ipilimumab (n= 409), en première ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique ou de la JOG localement avancé ou métastatique HER2 négatif. Les caractéristiques des 3 groupes de traitement étaient bien équilibrées avec environ 25 % de patients d'origine asiatique et 60 % de tumeur PDL1 CPS ≥ 5. Les résultats de la comparaison entre la chimiothérapie seule ou avec nivolumab montraient une amélioration significative de la SSP et SG en faveur de l'immunothérapie, à la fois dans la population PDL1 CPS ≥ 5 (objectif principal) et dans la population globale. Pour la population PDL1 CPS ≥ 5, les médianes de SSP étaient de 7,7 vs. 6,1 mois (HR= 0,69 [0,59-0,80]) et les médianes de SG étaient de 14,4 vs. 11,1 mois (HR= 0,70 [0,60-0,81]). En revanche, en analyse de sous-groupes, les patients PDL1 CPS < 5 ne semblaient pas bénéficier du nivolumab (SSP, HR= 0,93 [0,76-1,12] ; SG, HR= 0,94

[0,78-1,13]) (28). Pour la comparaison de la chimiothérapie seule versus nivolumab + ipilimumab, les résultats publiés récemment ont montré l'absence de différence significative en termes de survie pour la population globale et celle avec score CPS ≥ 5 (29).

En revanche, contrairement aux résultats de la Checkmate 649, l'essai de phase III international Keynote-062, ayant évalué l'intérêt d'ajouter du pembrolizumab à une première ligne de chimiothérapie à base de cisplatine, n'a pas montré de bénéfice significatif en survie, ni chez les patients avec tumeur CPS ≥ 1, ni chez les CPS ≥ 10 (30). Les résultats de l'étude Keynote 859 (NCT03675737) comparant une chimiothérapie à base de sels de platine avec cisplatine ou oxaliplatine +/- pembrolizumab en première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatifs seront communiqués prochainement (en sachant que l'étude est positive selon un communiqué de presse publié en novembre 2022).

En Asie, deux essais randomisés de phase III ont également évalué l'intérêt d'associer une immunothérapie anti-PD1 à une chimiothérapie de première ligne de traitement (oxaliplatine + S1 ou capécitabine) des adénocarcinomes œsogastriques métastatiques. Il s'agit des essais ATTRACTION-04 (nivolumab) (31) et ORIENT-16 (sintilimab) (32) qui ont confirmé la supériorité de la combinaison en termes de SG et dont les résultats sont détaillés dans le **tableau 3**.

Au total, ces études confirment l'intérêt d'ajouter une immunothérapie anti-PD1 à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine en première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatifs. **Sur la base de l'étude Checkmate 649, le nivolumab a eu une AMM européenne en septembre 2021 pour les patients avec une tumeur PD-L1 CPS ≥ 5. En attendant le remboursement en France, un accès précoce a été obtenu en février 2022.**

Tumeur HER2 positive

L'étude de phase III ToGA publié en 2010 a érigé le trastuzumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme le standard thérapeutique de première ligne de l'adénocarcinome œsogastrique métastatique HER2 positif (33).

L'essai international de phase III Keynote-811 a évalué l'intérêt d'ajouter le pembrolizumab (200 mg/3 semaines) *versus* placebo à l'association trastuzumab + chimiothérapie (à base de 5FU + cisplatine ou XELOX) en première ligne de traitement des adénocarcinomes œsogastriques HER2 positif (IHC3+ ou IHC2+/FISH+). Un total de 692 patients est prévu dans cette étude qui a pour objectif principal la SG et SSP. Les résultats de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée concernant le taux de réponse objective sur les 264 premiers patients ont montré une amélioration significative dans le bras avec pembrolizumab (74 % vs. 52 % ; $p = 0,00006$), et sans augmentation du taux d'effets secondaires sévères (34). Bien que ces résultats préliminaires soient très prometteurs, et ayant permis une AMM aux États-Unis, les résultats de SG et SSP sur la population globale (objectif principal) sont attendus dans le reste du monde en espérant un accès rapide à ces combinaisons thérapeutiques si l'essai est positif. D'autres molécules anti-HER2 sont en cours d'évaluation en combinaison avec l'immunothérapie (margetuximab, zanidatamab, trastuzumab-deruxtecan, ...) (35).

Cas particuliers des tumeurs avec instabilité des microsatellites

Le statut dMMR/MSI traduit un dysfonctionnement du système de réparation MMR (« Mismatch Repair »). Ce phénotype tumoral correspond à un biomarqueur majeur de réponse aux ICI. Plusieurs données issues de cohortes prospectives ou phase II ont montré que l'immunothérapie anti-PD-1 était efficace chez des patients lourdement prétraités pour une tumeur MSI/dMMR, indépendamment de la localisation tumorale (4). **Sur la base de ces données, le pembrolizumab a eu une AMM aux États-Unis en 2017 puis en Europe en 2022 pour les tumeurs avancées MSI/dMMR (estomac, intestin grêle, voies biliaires, endomètre) prétraitées par au moins une ligne de chimiothérapie. Cependant, en France, l'immunothérapie n'est pas remboursée dans cette indication malgré le bénéfice clinique apporté.** Plus spécifiquement, ces données d'efficacité des ICI dans les adénocarcinomes œsogastriques métastatiques MSI ont été confortées par les analyses exploratoires de sous-groupes des patients inclus dans les essais randomisés ayant évalué l'immunothérapie en L1, L2, et L3 (36-37).

Des données de la littérature suggèrent que d'autres biomarqueurs pourraient prédire la réponse à l'immunothérapie, tels que la charge mutationnelle élevée, un statut EBV positif ou une infiltration lymphocytaire intra-tumorale (1).

Principales toxicités et prise en charge

Contrairement aux toxicités classiques des chimiothérapies ou des thérapies ciblées, les immunothérapies entraînent des toxicités spécifiques dites « immunomédiées » ou « effets indésirables liés à l'immunité ». Les mécanismes de survenue de ces effets indésirables sont en rapport avec l'activation de

lymphocytes autoréactifs, et peuvent atteindre théoriquement tous les organes, ce qui se traduit par un spectre de toxicités relativement large. Les atteintes les plus fréquentes affectent la peau, le tube digestif, le système endocrinien, le foie et les poumons. En général, les toxicités les plus fréquentes sont le plus souvent peu sévères. Cependant, une attention particulière doit être portée sur les effets indésirables engageant le pronostic vital ou fonctionnel, comme les toxicités cardiaques (myocardites) ou neurologiques (myasthénies, syndrome de Guillain-Barre), mais qui restent toutefois rares, voire exceptionnelles. Par ailleurs, il est important de maintenir une vigilance tout au long du traitement car les effets indésirables liés à l'immunité peuvent survenir de façon retardée, et parfois même plusieurs semaines/ mois après l'arrêt du traitement (38).

À travers les différentes études publiées testant les principaux inhibiteurs des check-points immunitaires (anti-PD1, anti-PD-L1 et anti-CTLA4) dans différents types de cancers, on observe que le spectre de toxicité est globalement similaire avec cependant des différences en termes de fréquence et de sévérité. En effet, les anti-CTLA4, et particulièrement en combinaison avec les anti-PD1 ou anti-PDL1, entraînent plus de toxicités sévères que les anti-PD1 ou anti-PDL1 utilisés en monothérapie (38). En ce qui concerne le traitement par immunothérapie des tumeurs œsogastriques, seuls à ce jour les anti-PD1 ont démontré leur efficacité, que ce soit en monothérapie avec le nivolumab en adjuvant dans les cancers de l'œsophage après RCT pré-opératoire (checkmate 577) (6), ou en combinaison avec une première ligne de chimiothérapie dans les cancers de l'œsophage avancé (pembrolizumab dans l'étude Keynote 590 ou nivolumab dans l'étude checkmate 648) (9-10) et de l'estomac avancé (nivolumab dans l'étude checkmate 649) (28). Pour l'étude checkmate 577, le profil de tolérance du nivolumab était comme attendu tout à fait acceptable avec seulement 13 % d'effets indésirables sévères de grade 3-4 attribués à l'immunothérapie (essentiellement de type fatigue, diarrhée, prurit et rash cutané) *versus* 6 % dans le groupe placebo, et une qualité de vie similaire dans les 2 bras (6). Au total, 9 % des patients ont dû interrompre leur traitement par nivolumab pour toxicité (6). Pour les cancers de l'œsophage ou de l'estomac avancés traités par chimiothérapie + anti-PD1 *versus* placebo, les taux d'effets indésirables sévères de grade 3-4 étaient augmentés dans les études Keynote 590 (86 % vs. 83 %), checkmate 648 (47 % vs. 36 %), et checkmate 649 (60 % vs. 44 %) (9-10-28). Pour les effets indésirables sévères liés à l'immunothérapie, ceux-ci restaient relativement peu fréquents (rash cutané, prurit, hypothyroïdie : $\leq 1\%$). Globalement, le profil de toxicité de l'immunothérapie était acceptable dans ces études avec une qualité de vie maintenue.

La prise en charge de ces effets indésirables liés à l'immunothérapie repose sur les principes d'information, d'anticipation et de traitement. En effet, il s'agit d'informer le patient, son entourage mais aussi les professionnels de santé participant au parcours de soins (infirmiers, pharmaciens, médecin généraliste) de l'existence d'un traitement à base d'immunothérapie et des effets indésirables potentiels liés à cette classe thérapeutique. Afin de ne pas retarder la prise en charge, il convient de prévenir l'équipe prenant en charge le patient de tout symptôme nouveau ou inhabituel, ou aggravation d'un symptôme préexistant. Avant l'initiation de l'immunothérapie, un bilan préthérapeutique clinique et paraclinique

complet doit être réalisé et servira de référence en cas d'apparition d'effets indésirables. Au cours du traitement, le patient doit bénéficier d'une surveillance clinique avec une attention particulière à la survenue de signes respiratoires (toux, dyspnée), digestifs (diarrhée), cutanés (rash, prurit) ou de signes généraux non spécifiques pouvant faire évoquer une toxicité endocrinienne. Par ailleurs, il est recommandé de réaliser avant chaque cycle d'immunothérapie, un bilan biologique incluant un hémogramme (anémie, thrombopénie), bilan hépatique (élévation des transaminases), ionogramme, créatininémie (insuffisance rénale), glycémie et bilan thyroïdien (troubles endocriniens) +/- bilan cardiaque (ECG et troponine).

La prise charge des toxicités liées à l'immunothérapie repose à la fois sur les traitements symptomatiques, la suspension ou arrêt définitif de l'immunothérapie, la mise en place d'une corticothérapie, et éventuellement sur le recours à un avis spécialisé (39). En cas de difficultés diagnostiques sur l'imputabilité de l'immunothérapie, la suspension de celle-ci doit être privilégiée afin de ne pas risquer d'aggraver un potentiel effet indésirable. La prise en charge varie en fonction des organes atteints. En général, pour les toxicités de grade 1, l'immunothérapie peut être poursuivie avec une surveillance rapprochée, en dehors des rares effets secondaires neurologiques, hématologiques et cardiologiques qui nécessitent l'arrêt immédiat. Pour les toxicités grade ≥ 2 , l'immunothérapie doit être interrompue, et pourra être réintroduite après résolution de l'effet secondaire à un grade ≤ 1 . En revanche, l'arrêt définitif de l'immunothérapie est recommandé pour les toxicités grade 4, excepté pour les endocrinopathies qui peuvent être contrôlées par un traitement hormonal substitutif. Pour les effets indésirables de grade ≥ 3 , le traitement de première intention repose généralement sur une corticothérapie systémique (habituellement 1 mg/kg/jour) maintenue jusqu'au contrôle de la toxicité suivie d'une décroissance progressive (pendant au moins 1 mois) en raison du risque de rechute à l'arrêt des corticoïdes (39). Certaines toxicités réfractaires à la corticothérapie peuvent nécessiter d'autres immunosuppresseurs. Enfin, il convient de recourir à un avis spécialisé dans les situations difficiles afin d'optimiser le bilan diagnostique et la prise en charge thérapeutique, notamment à travers les réunions de concertation pluridisciplinaires dédiées aux toxicités liées à l'immunothérapie.

Conclusion

En conclusion, la prise en charge des patients avec une tumeur œsogastrique a évolué ces dernières années grâce à l'avènement de l'immunothérapie. Dans les formes localisées de cancer de l'œsophage, le nivolumab a montré son efficacité en situation adjuvante chez les patients opérés d'un cancer de l'œsophage avec maladie résiduelle histologique après radio-chimiothérapie préopératoire. Pour les formes avancées de cancer de l'œsophage, le pembrolizumab et le nivolumab ont montré leur efficacité en combinaison avec une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine pour les tumeurs CPS ≥ 10 (épidermoïde et adénocarcinome) et TPS $\geq 1\%$ (épidermoïde), respectivement. En première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatifs, le nivolumab a montré son efficacité en combinaison avec une chimiothérapie à base

de sels de platine pour les tumeurs CPS ≥ 5 . Ces résultats issus d'études de phase III randomisées ont permis des AMM européennes et des accès précoces en France en attendant le remboursement. Par ailleurs, une AMM européenne a récemment été obtenue pour le pembrolizumab dans le traitement des adénocarcinomes avancés dMMR/MSI traités par au moins une ligne de chimiothérapie. Cependant, en l'absence d'essai randomisé (en dehors du cancer colorectal), il n'y a pas encore de remboursement en France malgré le bénéfice clinique apporté. Globalement, le profil de toxicité de l'immunothérapie est acceptable, rarement sévère, et avec une qualité de vie maintenue.

Bibliographie

1. Coutzac C, Pernet S, Chaput N, Zaanan A. Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;133:25-32.
2. Zaanan A, Barret M, Buecher B, *et al*. « Cancer de l'estomac ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 10-2022, [http://www.tncd.org]
3. Veziant J, Raoul JL, El Hajbi F, *et al*. « Cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 07-2022, [http://www.tncd.org]
4. Zaanan A. Immunotherapy in advanced gastric cancer. *Bull Cancer*. 2022;109(10):1066-1072
5. Eyck B, van Lanschoot J, Hulshof M, *et al*. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(18):1995-2004.
6. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, *et al*. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021;384(13):1191-203.
7. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, *et al*. Adjuvant nivolumab (NIVO) in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577. *J Clin Oncol* 2021; 39, no.15_suppl (4003).
8. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, *et al*. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326(24):1593-8.
9. Sun JM, Shen L, Shah MA, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021;398(10302):759-71.
10. Doki Y, Ajani JA, Kato K, *et al*. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386(5):449-62
11. Luo H, Lu J, Bai Y *et al*. Effect of Camrelizumab vs. Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial *JAMA* 2021;326(10):916-925.
12. Wang ZX, Cui C, Yao J, *et al*. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell* 2022;40(3):277-288.e3.
13. Lu Z, Wang J, Shu Y, *et al*. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2022;377:e068714.
14. Kojima T, Shah MA, Muro K, *et al*. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(35):4138-48.

15. Kato K, Cho BC, Takahashi M, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-1517.
16. Shen L, Kato K, Kim SB, *et al.* Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(26):3065-3076.
17. Huang J, Xu J, Chen Y, *et al.* Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCOR): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(6):832-842.
18. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, *et al.* Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948-57.
19. Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, *et al.* Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *J Clin Oncol*, no. 16_suppl (June 01, 2022) 4003-4003.
20. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, *et al.* Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl.):4004-4004.
21. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, *et al.* Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3392-3400.
22. André T, Tougeron D, Piessen G, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol* 2022 Aug 15;JCO2200686.
23. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017; 390(10111):2461-2471.
24. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, *et al.* Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013.
25. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, *et al.* Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *J Clin Oncol* 2021;39(9):966-977.
26. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, *et al.* Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10142):123-133.
27. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, *et al.* Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29(10):2052-2060.
28. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27-40.
29. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, *et al.* Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022;603(7903):942-948.
30. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, *et al.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(10):1571-1580.
31. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, *et al.* Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(2):234-247.
32. Xu J, Jiang H, Pan Y, *et al.* Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol* 2021 ; 32 (suppl_5): S1283-S1346.
33. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742):687-697.
34. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, *et al.* The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021;600(7890):727-730.
35. Palle J, Rochand A, Pernot S, *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Advanced Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs* 2020 Mar;80(4):401-415.
36. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, *et al.* Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021;6(1):100036.
37. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, *et al.* Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895-902.
38. Teimouri A, Minard LV, Scott SN, *et al.* Real-World Adherence to Toxicity Management Guidelines for Immune-Related Adverse Events. *Curr Oncol* 2022;29(5):3104-3117.
39. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-4126.

Abréviations

- CE : carcinome épidermoïde
 CPS : combined positive score
 CTLA-4 : cytotoxique T lymphocyte antigen 4
 dMMR : deficient Mismatch Repair
 FISH : fluorescent in situ hybridization
 ICI : inhibiteurs de checkpoints immunitaires
 IHC : immunohistochimie
 JOG : jonction œsogastrique
 LT : lymphocyte T
 MSI : instabilité des microsatellites
 PD-1 : programmed-cell death 1
 PD-L1 : programmed-cell death ligand 1
 RCT : radio-chimiothérapie
 SG : survie globale
 SSP : survie sans progression
 SSR : survie sans récurrence
 TPS : tumor proportion score

5

Les cinq points forts

- Le nivolumab (anti PD1) est le premier traitement adjuvant efficace chez les patients opérés d'un cancer de l'œsophage avec maladie résiduelle histologique après radio-chimiothérapie préopératoire.
- Le pembrolizumab (anti PD1) a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et fluoropyrimidine pour les patients avec une forme avancée de cancer de l'œsophage CPS ≥ 10 de type épidermoïde ou adénocarcinome HER2 négatif.
- En première ligne de traitement des formes avancées de cancer épidermoïde de l'œsophage, le nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine améliore significativement la survie globale et la survie sans progression en cas de tumeur TPS ≥ 1 %.
- En première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatif, le nivolumab a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour les tumeurs CPS ≥ 5 .
- Le pembrolizumab a une AMM depuis 2022 pour les tumeurs avancées MSI/dMMR (estomac, intestin grêle, voies biliaires, endomètre) prétraitées par au moins une ligne de chimiothérapie. Cependant, en France, il n'est pas remboursé dans cette indication malgré le bénéfice clinique apporté.