



Les cancers de l'œsophage

VERS DE NOUVEAUX STANDARDS ?



**Dr Adrien Choné, Dr Paméla Funk-Debleds, Dr Clélia Coutzac,
Dr Matthieu Sarabi, Dr Pierre Guibert, Dr Françoise Desseigne,
Dr Pauline Rochefort, Dr Anne Cattey-Javouhey, Dr Christelle de la Fouchardière**

Département de cancérologie
médicale, Centre Léon Bérard,
Lyon

Les cancers de l'œsophage ont la sixième mortalité la plus élevée dans le monde. Le carcinome épidermoïde de l'œsophage reste à l'heure actuelle la forme la plus répandue dans le monde alors que l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage tend à augmenter du fait de l'augmentation de l'obésité et du reflux gastro-œsophagien dans les pays développés. La chirurgie reste au centre de la prise en charge des formes localisées et localement avancées. Néanmoins, utilisée seule, elle est insuffisante et la prise en charge nécessite

une approche multimodale. Au stade métastatique, le traitement repose depuis plusieurs années sur la chimiothérapie systémique, avec différentes séquences à base de 5-fluorouracile, sels de platine, irinotécan et/ou taxanes. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1) ont récemment démontré leur efficacité en situation métastatique utilisés seuls ou en association avec la chimiothérapie. Enfin, la prise en charge des patients, en parallèle, par des soins de support, notamment nutritionnels, est essentielle.

GÉNÉRALITÉS

Épidémiologie

Incidence

Le cancer de l'œsophage (CO) est le sixième cancer le plus fréquent et responsable de 544 000 morts en 2020 dans le monde (1-3). Les cancers de l'œsophage se répartissent majoritairement en deux types histologiques bien différents :
• l'adénocarcinome (AO)
• et le carcinome épidermoïde (CEO).

L'AO est plus présent dans les pays développés (Europe, Amérique du Nord), mais le CEO reste plus fréquent à l'échelle mondiale. En 2012, 456 000 personnes ont développé un CO dont 87 % étaient des CEO (4).

Évolution de l'incidence

L'incidence du CEO, dont les principaux facteurs de risque sont la consommation d'alcool et de tabac (3), a été divisée par trois en France entre 1990 et 2018 (12,8 pour 100 000 en 1990, 3,9 en 2018), tandis que l'incidence de l'AO, surtout liée au reflux gastro-œsophagien (RGO) et l'obésité, a augmenté sur la même période (1,2 pour 100 000 en 1990 à 2,8 en 2018) (5, 6). En 2020, l'incidence des CO était de 604 100, soit 3,1 % des cancers (2).

Pronostic

Le pronostic CEO est sombre avec une survie nette standardisée (obtenue comme si la seule cause de

décès était le cancer) estimée à 48 % et 16 % respectivement à 1 an et 5 ans après le diagnostic, toujours plus élevée chez la femme que chez l'homme (7), il est d'ailleurs plus sombre que pour l'adénocarcinome (8).

Physiopathologie

Adénocarcinomes

La carcinogenèse des AO correspond au développement de métaplasie intestinale ou endobrachyœsophage (EBO) qui va entraîner une métaplasie avec dysplasie de bas grade puis avec dysplasie de haut grade (carcinome *in situ*) et

enfin adénocarcinome infiltrant. En termes moléculaires, il a été montré que les patients présentant un EBO qui développaient un cancer avaient statistiquement plus de perte d'expression des gènes *p16*, *p53*, une augmentation de l'activité de la cycline D1 et/ou plus d'induction d'une aneuploïdie par perte des locis Rb, PAC, DCC (9).

Carcinomes épidermoïdes

La carcinogenèse des CEO est basée sur une **dysplasie épithéliale malpighienne** de bas grade puis dysplasie de haut grade (carcinome épidermoïde *in situ*) et enfin un carcinome épidermoïde infiltrant en rapport avec une inflammation chronique en lien avec une agression extérieure (tabac, alcool) et une probable susceptibilité métabolique et génétique moins bien connue.

Facteurs de risque/protecteurs

Adénocarcinomes

> Facteurs de risque

Ses principaux facteurs de risque sont :

- l'obésité,
- le RGO
- et dans une moindre mesure le **tabagisme** (10).

L'augmentation de l'incidence de l'AO dans les pays développés est ainsi liée à l'augmentation de l'obésité et du RGO.

Au niveau nutritionnel

Le réseau Nacre a établi un rapport en 2018 récoltant les données de 95 études portant sur les risques

Tableau 1 - Adénocarcinomes : facteurs de risque et facteurs protecteurs.

	Diminution du risque	Augmentation du risque
Convaincant		Surcharge pondérale
Probable		
Suggéré	Légumes, activité physique	

Tableau 2 - Carcinomes épidermoïdes : facteurs de risque et facteurs protecteurs.

	Diminution du risque	Augmentation du risque
Convaincant		Boissons alcoolisées
Probable		Maté (il est bu très chaud)
Suggéré	Légumes, fruits, activité physique	Viandes transformées

de cancer de l'œsophage ou sur la mortalité du cancer de l'œsophage. Celui-ci a montré que la surcharge pondérale était un facteur de risque (11) (**Tab. 1**). D'autres facteurs suspectés n'ont pas montré d'augmentation du risque relatif d'adénocarcinome comme le chewing-gum (12).

Au niveau viral

La prévalence du virus du papillome humain (HPV) et du virus d'Epstein-Barr (EBV) semble un peu plus élevée chez les patients porteurs d'un adénocarcinome (13).

> Facteurs protecteurs

En revanche, l'**aspirine** utilisée entre 75 et 100 mg par jour semble jouer un rôle protecteur du CEO et de l'AO avec respectivement un risque relatif de 0,67 (IC 95 % = 0,57-0,79) et 0,61 (IC 95 % = 0,49-0,77) (14).

Tout comme l'exposition à *Helicobacter pylori* qui semble être un facteur protecteur de l'adénocarcinome avec un *odd-ratio* (OR) de 0,56 (IC 95 % = 0,46-0,68) (15).

Carcinomes épidermoïdes

Concernant le CEO, le **tabac** et l'**alcool** sont les deux facteurs de risque principaux (10,16). Les autres facteurs de risque démontrés sont :

- le bas niveau socio-économique,
 - le bas niveau d'hygiène dentaire,
 - certaines carences nutritionnelles (notamment la vitamine E),
 - la consommation de boissons chaudes,
 - des maladies génétiques comme la tylose et l'achalasie (17-19) (**Tab. 2**).
- L'exposition à la cigarette électronique a montré une tendance à l'augmentation de l'OR 4,14 (0,93-18,46) néanmoins non significative (20).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Facteurs pronostiques

Le pronostic des cancers de l'œsophage métastatique est sombre avec **moins de 5 % de survie globale à 5 ans** (21). Plusieurs facteurs pronostiques ont pu être identifiés et sont fondés sur :

- les **caractéristiques du patient** (PS, perte de poids, hémoglobine),
- l'**extension tumorale** (stade TNM, présence de micrométastases lymphatiques, ratio ganglions envahis/ganglions analysés, résection R0, réponse radiologique ou endoscopique)
- et moléculaire (mutation de *TP53*, de mauvais pronostic) (22).

Dénutrition

Par ailleurs, **la dénutrition est un facteur pronostic péjoratif**. Elle peut être définie d'après l'HAS par la perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel et/ou par un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ et/ou par la sarcopénie (réduction de la masse et/ou de la fonction musculaire) (23). À partir d'une perte de poids $\geq 5\%$ du poids de forme, il existe une augmentation des toxicités de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie, une diminution de la survie et une altération de la qualité de vie (24).

Classification TNM

La classification utilisée est la huitième classification pTNM AJCC (25).

Formes localisées

Le traitement de référence des tumeurs cT1-T2 cNo Mo est l'**œsophagectomie** (26-28). En cas de

découverte d'un envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire ou de résection incomplète (R1) chez un patient en bon état général, **une chimiothérapie adjuvante** peut être proposée et validée en RCP. En cas de contre-indication chirurgicale, **une radiochimiothérapie** exclusive est indiquée.

Formes localement avancées

Elles correspondent à celles classées $\geq \text{cT2No/+Mo}$ (27, 29) sur le bilan pré-thérapeutique. Dans ces cas, la chirurgie seule n'est pas suffisante, car la résection R0 ne peut être obtenue que dans 30 % des tumeurs T3 et 50 % des T4. De plus, même en cas de résection R0, la survie globale à 5 ans ne dépasse pas 20 % (30-33) (Tab. 3).

Adénocarcinomes

Plusieurs méta-analyses et essais randomisés contrôlés ont montré qu'une chimiothérapie périopératoire à base de sels de platine et du 5-FU ou une radiochimiothérapie (41,4 à 50,5 Gy) devaient être considérées comme le standard de traitement.

> Chimiothérapie périopératoire versus radiochimiothérapie

Il n'existe que peu d'études ayant comparé la chimiothérapie périopératoire à la radiochimiothérapie (34, 35). La première montre une tendance à l'augmentation de la survie globale à 3 ans dans le groupe radiochimiothérapie, mais le résultat est non significatif (27,7 contre 47,4 % ; $p = 0,07$). La deuxième ne montre aucune amélioration de

Tableau 3 - Cancer de l'œsophage : survie

Étude	Publication	Type d'étude
Première ligne :		
ESCORT-1st	Xu RH et al. J Clin Oncol 2021	Phase III, randomisée
KEYNOTE-590	Sun JM et al. Lancet 2021	Phase III, randomisée
CHECKMATE-648	Chau I et al. J Clin Oncol 2021	Phase III, randomisée
JUPITER-06	Xu RH et al. ESMO 2021	Phase III, randomisée
ORIENT-15	Shen L et al. ESMO 2021	Phase III, randomisée
Deuxième ligne :		
	Dutton SJ et al. Lancet Oncol 2014	Phase III, randomisée
ATTRACTION -3	Kato K et al. Lancet Oncol 2019	Phase III, randomisée
ESCORT	Huang J et al. Lancet Oncol 2020	Phase III, randomisée
KEYNOTE-181	Kojima T et al. J Clin Oncol 2021	Phase III, randomisée

1. Critère de jugement secondaire ; 2. Nivolumab + CT

la survie globale (52 contre 56 % à 3 ans) qui était un critère secondaire de jugement, mais une amélioration du taux de réponse histologique

globale en fonction des études.

Nombre de patients	Population	Type de tumeur	Nombre d'épidermoïdes (%)	Intervention	Survie globale (en mois)	HR (IC 95 %)	p
596	Asie	Œsophage localement avancés ou métastatiques	596 (100)	Camrélizumab + CT (paclitaxel + cisplatine) <i>versus</i> CT	15,3 (12,8-17,3) <i>versus</i> 12,0 (11,0-13,3)	0,70 (0,56-0,88)	0,001
749	Asie, États-Unis, Europe, Amérique	Œsophage ou Sievert 1 localement avancés ou métastatiques	548 (73)	Pembrolizumab + CT (5-FU-cisplatine)	12,6 <i>versus</i> 9,8	0,72 (0,6-0,88)	0,0006
970	Asie, États-Unis, Europe, Amérique	Œsophage localement avancés ou métastatiques	970 (100)	Nivolumab + CT (5-FU + cisplatine) <i>versus</i> nivolumab + ipilimumab <i>versus</i> CT seule	13,2 (11,1-15,7) <i>versus</i> 12,8 (11,3-15,5) <i>versus</i> 10,7 (9,4-11,9) ⁱ	0,76 (0,58-0,96) ² et 0,78 (0,62-0,98) ³	0,0021 et 0,0112
514	Asie	Œsophage localement avancés ou métastatiques	513 (99)	Paclitaxel + cisplatine + toliparimab <i>versus</i> paclitaxel + cisplatine	17 (14 -NE) <i>versus</i> 11 (10,4-12,6)	0,58 (0,43-0,78)	0,00036
659	Asie	Œsophage localement avancés ou métastatiques	659 (100)	Sintilimab + CT (TP ou CF) <i>versus</i> CT (TP ou CF) <i>versus</i> placebo	16,7 (14,8-21,7) <i>versus</i> 12,5 (11,0 -14,5)	0,63 (0,50-0,78)	< 0,0001
449	Asie, États-Unis, Europe, Amérique	Œsophage ou Sievert I et II localement avancés ou métastatiques	106 (24)	Géfitinib <i>versus</i> placebo	3,73 (3,23-4,50) <i>versus</i> 3,67 (2,97-4,37)	0,90 (0,74-1,09)	0,29
419	Asie, États-Unis, Europe, Amérique	Œsophage localement avancés ou métastatiques	419 (100)	Nivolumab <i>versus</i> CT (docétaxel ou paclitaxel)	10,9 (9,2-13,3) <i>versus</i> 8,0 (4,6-15,2)	0,77 (0,62-0,96)	0,019
457	Asie	Œsophage localement avancés ou métastatiques	457 (100)	Camrélizumab <i>versus</i> docétaxel ou irinotécan	8,3 (6,8-9,7) <i>versus</i> 6,2 (5,7-6,9)	0,71 (0,57-0,87)	0,001
628	Asie, États-Unis, Europe, Amérique	Œsophage ou Sievert 1 localement avancés ou métastatiques	401 (64)	Pembrolizumab <i>versus</i> CT (irinotécan ou paclitaxel ou docétaxel)	8,2 <i>versus</i> 7,1	0,78 (0,63-0,96)	0,095

versus CT seule ; 3. Nivolumab + ipilimumab *versus* CT seule.

complète qui était le critère de jugement principal (28 contre 9 % ; p = 0,002) et qui, on l'a vu, est un facteur pronostique.

> Cisplatine + 5-FU *versus* oxaliplatine ou carboplatine + paclitaxel

Pendant longtemps une chimiothérapie à base de cisplatine avec

du 5-FU associée à une irradiation à la dose de 41,4 à 50,5 Gy avec des fractions de 1,8 à 2 Gy était proposée, mais deux études randomisées

contrôlées ont montré que les schémas avec de l'oxaliplatine (36) ou du carboplatine associé au paclitaxel (37) étaient faisables et efficaces. Dans l'essai comparant le Folfox au 5-FU-cisplatine, la survie sans progression (critère de jugement principal) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes : 9,7 mois avec Folfox contre 9,4 avec 5-FU-cisplatine (HR = 0,93 ; IC 95 % = 0,70-1,24 ; p = 0,64).

Tolérance

Le taux de neuropathie semblait être plus important dans le bras Folfox (18 contre 1 % ; p < 0,001). En revanche, il y avait plus d'alopecie (9 contre 2 % ; p = 0,005) et de mucite (31 contre 27 % ; p = 0,01) dans le groupe 5-FU-cisplatine, mais pas de différence pour les effets indésirables de grade ≥ 3 . La survie globale était de 20,2 (Folfox) contre 17,5 mois (5-FU-cisplatine) (HR = 0,94 ; IC 95 % = 0,68-1,29).

> Chirurgie seule versus radiochimiothérapie + chirurgie

Dans l'essai CROSS, qui comparait la chirurgie seule au schéma radiochimiothérapie (41,4 Gy + carboplatine-paclitaxel) puis chirurgie, la survie globale était de 27,1 (chirurgie seule) contre 43,2 mois dans le bras radiochimiothérapie avec un HR à 0,73 (0,55-0,98 ; p = 0,038) avec 8 % de toxicités hématologiques de grade ≥ 3 et 11 % de toxicités ≥ 3 non hématologique (anorexie et asthénie).

> Études en cours

Les résultats de ces essais ont amené à poser deux questions :

- quelle chimiothérapie (Folfox ou carboplatine-paclitaxel) est la meilleure en association à la radiothérapie (en sachant que les doses de radiothérapie n'étaient pas les mêmes

dans les deux études princeps) ?

- la prise en charge des adénocarcinomes du tiers inférieur de l'œsophage doit-elle se fonder sur un schéma FLOT périopératoire ou alors une radiochimiothérapie selon le schéma CROSS ?

Des résultats préliminaires de l'étude Neo-AEGIS (NCT01726452), qui comparait chez des patients atteints d'adénocarcinome du cardia ou de l'œsophage le schéma CROSS à une chimiothérapie périopératoire, ont montré récemment l'absence d'infériorité du schéma CROSS avec une survie globale à 3 ans de 56 et 57 % dans les deux bras (HR = 1,02 ; IC 95 % = 0,74-1,42) (38, 39).

D'autres résultats sont attendus, et notamment ceux de l'étude de phase II PROTECT-1402 (NCT02359968) et de l'essai ESOPEC (NCT02509286). Par ailleurs, d'autres études évaluent l'intérêt des ICI en situation périopératoire en association avec la chimiothérapie et incluent des adénocarcinomes œsophagiens (DANTE (NCT03421288)).

À retenir

Pour les adénocarcinomes œsophagiens localement avancés, le traitement préopératoire standard est :

- soit une chimiothérapie périopératoire (FLOT)
- soit une radiochimiothérapie (selon le schéma CROSS ou avec du Folfox concomitant) suivie d'une chirurgie.

> Cas des cancers MSI/dMMR

Dans la population des patients avec cancer œsogastrique MSI/dMMR, il n'y a actuellement pas de recommandation spécifique et la même stratégie que pour les autres patients est appliquée. Plusieurs études de phase II évaluent l'intérêt d'une immunothérapie

néoadjuvante dans cette population dont certaines en France (NEO-NIPIGA (NCT04006262) ; IMHOTEP (NCT04795661), INFINITY (NCT04817826) et NCT04152889).

Carcinomes épidermoïdes

> Recommandations

Les recommandations se fondent sur une méta-analyse (31) montrant l'intérêt d'un traitement préopératoire versus une chirurgie seule. Elles préconisent la réalisation d'une radiochimiothérapie (selon CROSS (37) ou Folfox (36)) puis d'une chirurgie ou alors d'une radiochimiothérapie exclusive avec chirurgie de sauvetage en cas de reliquat tumoral à la fin de la séquence thérapeutique ou de récurrence précoce. Néanmoins, les études sont plutôt en faveur d'une chirurgie systématique du fait du faible taux de réponse histologique complète après (radio)chimiothérapie et de l'augmentation de la survie/diminution du taux de récurrence locale induit par la chirurgie (40, 41).

> Cas des CEO du tiers supérieur

Dans le cas des CEO du tiers supérieur de l'œsophage, une radiochimiothérapie exclusive est souvent préconisée (accord d'experts).

> Études en cours

Parmi les essais en cours, KEY-NOTE-975 (NCT04210115) est une étude de phase III randomisée, comparant l'efficacité (en termes de survie globale) d'un traitement associant une radiochimiothérapie exclusive (RCTe) + pembrolizumab par rapport à un traitement associant la RCTe + placebo, chez des patients ayant un carcinome œsophagien (CEO ou AO cTX N+ Mo ou cT2-T4a NX Mo) non opérable. L'étude française ESOSTRATE/

Tableau 4 – Indications validées de l'immunothérapie dans l'œsophage selon la FDA, l'EMA et position en France.

Œsophage	FDA	EMA	France
Adjuvant	Nivolumab (CheckMate-577 / œsophage + JOG-tous PD-L1)	Nivolumab (CheckMate-577 / œsophage + JOG - tous PD-L1) (30/07/2021)	En attente
L1 métastatique	Pembrolizumab + CT + trastuzumab (KEYNOTE-590 / toutes histologies - tous PD-L1 - œsophage + JOG) Nivolumab + ipilimumab/nivolumab + CT (CheckMate-648 / épidermoïde)*	Pembrolizumab + CT + trastuzumab (KEYNOTE-590 / toutes histologies - œsophage + JOG - PD-L1 ≥ 10) Nivolumab + CT (CheckMate-649 / adénocarcinome - PD-L1 ≥ 5) Nivolumab + ipilimumab/nivolumab + CT (CheckMate-648 / épidermoïde)*	En attente
≥ L2 métastatique	Pembrolizumab (KEYNOTE-180/181 / PD-L1 ≥ 10) Nivolumab (ATTRACTION-3 / épidermoïde - tous PD-L1)	Nivolumab (ATTRACTION-3 / épidermoïde - tous PD-L1) (20/11/20)	

*En cours d'évaluation.

PRODIGE 32 (NCT02551458) s'intéresse à l'intérêt d'une chirurgie systématique *versus* chirurgie de recours pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage en réponse clinique complète après radiochimiothérapie.

À retenir

Le traitement standard des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage localement avancés est une radiochimiothérapie préopératoire (selon le schéma CROSS ou avec du Folfox concomitant) suivie d'une chirurgie chez les patients opérables. En cas de localisation cervicale, une radiochimiothérapie exclusive est à privilégier (accord d'experts).

Traitement adjuvant (Tab. 4)

Jusqu'à 2020, il n'y avait que peu d'indications à réaliser un traitement adjuvant (42) sauf - en cas de découverte d'une maladie

localement avancée (T3 ou N+) sur la pièce anatomopathologique en l'absence de traitement préopératoire - ou de résection R1 (43).

Nivolumab

Les standards ont évolué après la parution des résultats de l'étude CheckMate-577 (44) qui ont montré, dans une population de patients avec CO (adénocarcinomes : 71 % et épidermoïdes : 29 %) traités par radiochimiothérapie puis chirurgie Ro (avec persistance d'un tissu tumoral sur la pièce opératoire), que l'administration de nivolumab augmentait la survie sans maladie médiane, passant à 22 mois (contre 11 mois avec *placebo*) (HR = 0,69 ; IC 95 % = 0,56-0,86) ; p = 0,0003) sans détérioration de la qualité de vie. **Les effets indésirables** étaient ceux attendus avec le nivolumab. Les résultats de la survie globale sont attendus.

Études en cours

L'essai SKYSCRAPER-07/YO42137

(NCT04543617) évalue actuellement en situation pseudo-adjuvante après réponse à la radiochimiothérapie l'intérêt d'une immunothérapie *versus placebo* (tiragolumab + atézolizumab ; *placebo* + atézolizumab ; double *placebo*).

À retenir

Le nivolumab adjuvant après radiochimiothérapie et chirurgie (chez les patients présentant un résidu tumoral sur la pièce opératoire) a été approuvé par l'agence européenne du médicament (EMA) pour les cancers œsophagiens et de la jonction œsogastrique et est en cours d'examen pour son remboursement en France.

Formes métastatiques (Tab. 4 et 5)

Dans les deux cas, l'objectif est de préserver la qualité de vie du malade.

Tableau 5 - Indications validées de l'immunothérapie dans l'estomac selon la FDA, l'EMA et la position en France.

Estomac	FDA	EMA	France
Adjuvant			
L1 métastatique	Pembrolizumab + CT + trastuzumab (KEYNOTE-811 / G + JOG - HER2+) Nivolumab + CT (CheckMate-649 / adénocarcinome - tous PD-L1)	Nivolumab + CT (CheckMate-649 / adénocarcinome - PD-L1 ≥ 5) (CHMP + 17/09/2021)	En attente
≥ L2 métastatique	Pembrolizumab (KEYNOTE-059 / adénocarcinome - PD-L1 ≥ 1 - L3)		

Adénocarcinomes

> Première ligne

Pembrolizumab et nivolumab

En première ligne, ils sont traités selon les mêmes recommandations (avec un niveau de preuve plus faible) que les adénocarcinomes de l'estomac, c'est-à-dire par 5-FU + sels de platine +/- taxanes (27, 28). Récemment, les essais KEYNOTE-590 (45) et CheckMate-649 (46) ont montré une augmentation de la survie avec l'utilisation respective du pembrolizumab en combinaison au 5-FU-cisplatine comparé à la chimiothérapie seule (12,4 *versus* 9,8 mois ; HR = 0,73 ; IC 95 % = 0,62-0,86 ; p < 0,0001 et du nivolumab associé à une chimiothérapie par 5-FU-capécitabine-oxaliplatine (13,1 *versus* 11,1 mois ; HR = 0,71 ; IC 98,4 % = 0,59-0,86 ; p < 0,0001)).

Adénocarcinomes HER2+

Pour les adénocarcinomes HER2+, dont la prévalence est inférieure à 22,1 % (47), la combinaison 5-FU-cisplatine-trastuzumab (anticorps monoclonal anti-HER2) est appliquée (27). Le pembrolizumab associé au trastuzumab et à la chimiothérapie par 5-FU-cisplatine a

récemment montré, dans l'étude de phase III KEYNOTE-811 (48), une amélioration significative du taux de réponse vis-à-vis du *placebo* associé au trastuzumab et à la chimiothérapie (74,4 % ; IC 95 % = 66,2-81,6) avec pembrolizumab *versus* 51,9 % (IC 95 % = 43,0-60,7) pour le bras avec *placebo* (p = 0,00006). Il a déjà obtenu un accord FDA sur ces résultats. De nouveaux anticorps anti-HER2 (trastuzumab-déruxécane, margétuximab, etc.) sont en cours d'évaluation et modifieront peut-être les pratiques futures de première ligne dans les adénocarcinomes œsophagiens HER2+.

> Deuxième ligne

Docétaxel et irinotécan

En deuxième ligne, le docétaxel (49) et l'irinotécan (50) ont montré une augmentation significative de la survie globale par rapport aux soins de confort exclusifs (respectivement 5,2 contre 3,6 et 2,6), mais sans amélioration de la qualité de vie hormis sur la dysphagie. **Les toxicités**, notamment hématologiques, étaient plus importantes avec la chimiothérapie.

Ramucirumab

Le ramucirumab, un anticorps

monoclonal anti-VEGFR-2, a montré son efficacité *versus placebo* chez des patients en échec d'une première ligne de chimiothérapie (51). Il a également été évalué en association avec le paclitaxel montrant une meilleure survie globale que le paclitaxel en monothérapie (HR = 0,807 ; IC 95 % = 0,678-0,962 ; p = 0,017) (52). Le service médical rendu ayant été jugé insuffisant, il n'est pas remboursé par l'Assurance maladie en France.

Adénocarcinomes gastriques et de la JOG HER2+

Dans les adénocarcinomes gastriques et de la JOG HER2+, le **trastuzumab-déruxécane** (anticorps composé du trastuzumab associé à un inhibiteur de topo-isomérase I, le déruxécane-T-DXd) a obtenu un accord de la FDA et est en cours de revue par l'EMA pour son utilisation après échec d'un traitement de première ligne par 5-FU-platine et trastuzumab suite aux résultats des études DESTINY-GASTRIC 01 (53) et 02 (54). Les adénocarcinomes de la JOG représentaient une faible proportion des patients dans l'étude 01 (japonaise et sud-coréenne), mais la majorité des patients de l'étude 02 (population plutôt caucasienne). L'efficacité du T-DXd était importante avec un taux

de réponse de 51 % (étude 01 - *versus* 14 % avec la chimiothérapie au choix de l'investigateur ; $p < 0,001$) et 38 % (étude 02) avec une durée de réponse médiane de 11,3 mois (IC 95 % = 5,6-NE) et 8,1 mois (IC 95 % = 4,1-NE) respectivement. Les taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 86 % (IC 95 % = 78-91) et 81 % (IC 95 % = 71-89). **Les événements indésirables de grade 3-4** comprenaient des effets hématologiques (neutropénie, anémie et leucopénie) et non hématologiques (nausées-vomissements, diarrhées, asthénie). Dix et 7,6 % des patients ont développé une pneumopathie interstitielle reliée au T-DXd, dont la majorité était de bas grade (grade 1-2).

À retenir

Les adénocarcinomes de l'œsophage sont souvent sous-représentés dans les études cliniques. Les recommandations sont donc fondées sur celles des adénocarcinomes gastriques/jonctionnels et sur le 5-FU associé à un sel de platine auquel on ajoute un anti-HER2 si la tumeur est HER2+. Chez les patients HER2-, nous sommes en attente du remboursement du nivolumab et du pembrolizumab en association avec une chimiothérapie par 5-FU et sels de platine. En deuxième ligne, une chimiothérapie par paclitaxel + ramucirumab est indiquée. Les autres alternatives sont le docétaxel ou l'irinotécan.

Épidermoïdes

> Première ligne

5-FU + sel de platine

Dans les CEO en première ligne métastatique, le niveau de preuve est encore moins élevé que pour les AO (28), mais la combinaison 5-FU et

sel de platine (oxaliplatine préféré au cisplatine du fait de sa meilleure tolérance) est considérée comme un traitement standard dans cette situation.

Plusieurs essais d'immunothérapie associés à une chimiothérapie ont donné des résultats encourageants.

Nivolumab et ipilimumab

L'essai de phase III CheckMate 648 est un essai qui a comparé trois bras de traitement :

- une association nivolumab + CT (5-FU-cisplatine),
- une association d'immunothérapie (nivolumab + ipilimumab)
- par rapport à un groupe contrôle (chimiothérapie seule) (55).

Les résultats ont montré un bénéfice en survie globale dans le bras chimiothérapie + nivolumab et dans le bras bi-immunothérapie par rapport au bras chimiothérapie seule avec respectivement des survies globales de 13,2 (11,1-15,7) contre 12,8 (11,3-15,5) et 10,7 (9,4-11,9) mois (HR par rapport au bras contrôle = 0,76 ; 0,58-0,96 ; $p = 0,002$ et 0,78 ; 0,62-0,98 ; $p = 0,011$). Dans cet essai, 49 % des patients avaient **une expression de PD-L1 ≥ 1 %**. Le bénéfice en survie était plus important dans ce groupe avec des survies globales à 15,4 (11,9-19,5), 13,7 (11,2-17,0) et 9,1 (7,7-10,0) mois (HR par rapport au bras chimiothérapie seule = 0,54 ; IC 99,5 % = 0,37-0,80 ; $p < 0,0001$ et 0,64 ; IC 98,6 % = 0,46-0,90 ; $p = 0,001$)).

Pembrolizumab

L'essai KEYNOTE-590 (45) a comparé l'association d'une chimiothérapie (5-FU-cisplatine) +/- pembrolizumab. L'objectif principal était multiple, l'augmentation de la survie :

- (1) chez les patients ayant un épidermoïde avec CPS ≥ 10 %,
- (2) chez tous les carcinomes épidermoïdes
- et (3) dans toute la population où il y avait aussi des adénocarcinomes (27 %).

L'essai est positif avec une augmentation significative de la survie respectivement, à (1) 13,9 *versus* 8,8 mois avec un HR = 0,57 (IC 95 % = 0,43-0,75 ; $p < 0,0001$), (2) 12,6 *versus* 9,8 avec un HR à 0,72 (IC 95 % = 0,60-0,88 ; $p = 0,0006$) et (3) 12,4 *versus* 9,8 avec un HR à 0,73 (IC 95 % = 0,62-0,86 ; $p < 0,0001$). En analyse en sous-groupe, **le groupe CPS-PD-L1 < 10 %** n'avait pas de bénéfice en survie significative par rapport au groupe chimiothérapie seule. Une autre analyse en sous-groupe montrait que la différence de survie était plus grande **dans la population asiatique**.

Camrélizumab

L'essai ESCORT 1st (56) a évalué l'intérêt du camrélizumab (inhibiteur PD-1) en combinaison à une chimiothérapie par cisplatine et paclitaxel et a montré une augmentation de la survie globale à 15,3 (12,8-17,3) *versus* 12,0 (11,0-13,3) mois (HR = 0,70 ; 0,56-0,88 ; $p = 0,001$) sans différence significative en termes **d'événements indésirables de grade 3 à 4** (63,4 *versus* 67,7 %).

Les études JUPITER-06 (57) et ORIENT-15 (58), présentées à l'ESMO cette année, viennent confirmer l'intérêt de l'immunothérapie dans cette situation.

À retenir

Les CEO métastatiques sont traités en première ligne par une combinaison anti-PD-1 + chimiothérapie (5-FU-sels de platine) qui a montré des signaux d'efficacité

impressionnants en particulier dans la population des cancers de l'œsophage avec un CPS ≥ 10 % et est devenu un standard de traitement dans certains pays. En France, un accord pour le remboursement du nivolumab en combinaison avec le Folfox est espéré prochainement.

> Deuxième ligne

En deuxième ligne, du fait des similarités retrouvées avec les carcinomes épidermoïdes ORL, les anti-EGFR ont été testés sans démontrer de bénéfice en termes de survie globale (59). En revanche, les progrès ont été apportés par les immunothérapies.

Nivolumab

L'essai ATTRACTION-3 (60) a comparé le nivolumab à une chimiothérapie par docétaxel ou paclitaxel montrant une augmentation significative de la survie globale indépendamment du taux d'expression de PD-L1 (survies globales à 10,9 (9,2-13,3) contre 8,0 (4,6-15,2) mois ; HR = 0,77 ; 0,62-0,96 ; p = 0,019) avec une diminution des effets secondaires de grade 3-4 dans le

groupe nivolumab (2 contre 28 % de neutropénie).

Pembrolizumab

L'étude KEYNOTE-181 (61) a comparé le pembrolizumab à une chimiothérapie de deuxième ligne au choix (irinotécan, docétaxel ou paclitaxel) et est venue renforcer l'idée de l'efficacité des anti-PD-L1 en deuxième ligne en montrant un bénéfice en survie significative dans les carcinomes épidermoïdes tous CPS confondus (8,2 contre 7,1 mois ; HR = 0,78 ; 0,63-0,96 ; p = 0,0095), mais avec une efficacité semblant plus importante **dans le groupe CPS-PD-L1 > 10** (9,3 contre 6,7 mois ; HR = 0,69 ; 0,52-0,93 ; p = 0,0074) avec en parallèle une diminution des effets secondaires de grade 3-4 (18,2 contre 40,9 %). Il n'y avait pas de différence significative en survie pour la population globale (7,1 *versus* 7,1 mois ; HR = 0,89 ; 0,75-1,05 ; p = 0,0560).

Camrélizumab

L'étude ESCORT a montré une augmentation significative de la survie dans le groupe camrélizumab par

rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (irinotécan ou docétaxel) avec des survies globales respectives à 8,3 (6,8-9,7) et 6,2 (5,7-6,9) mois (HR = 0,71 ; 0,57-0,87 ; p = 0,01) (62).

À retenir

Le traitement des CEO en deuxième ligne ou plus repose sur le pembrolizumab dans les tumeurs avec CPS-PD-L1 ≥ 10 (accord FDA) ou le nivolumab quel que soit le statut CPS-PD-L1 (accords FDA et EMA). En France, le standard de traitement de seconde ligne métastatique des CEO est resté pour l'instant une monochimiothérapie par taxanes ou irinotécan.

Études en cours

Parmi les essais en cours en France, oeSIRI (NCT03719924) est une étude de phase II randomisée comparant l'efficacité de l'irinotécan liposomal en association avec de l'acide folique et du 5-FU par rapport à celle du paclitaxel en traitement de deuxième intention chez les patients ayant un carcinome épidermoïde métastatique de l'œsophage.

CONCLUSION

Les CO sont la sixième cause de mortalité par cancer dans le monde et se répartissent principalement en adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes. Leur prise en charge thérapeutique, qui reposait jusqu'à présent sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, s'est étoffée avec l'apport des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1). Ces derniers ont

montré une efficacité majeure en situation métastatique utilisés seuls ou en association avec la chimiothérapie, particulièrement dans la population des CEO et des tumeurs avec un CPS-PD-L1 ≥ 5 , mais aussi en situation adjuvante où le nivolumab devrait obtenir un remboursement en France. Par ailleurs, l'arrivée de nouvelles molécules ciblant HER2, et aussi d'autres altérations

moléculaires, devrait faire progresser la prise en charge des patients dans les prochaines années. ■

✱ Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt en relation avec cet article.

Mots-clés :

Cancers de l'œsophage, Recommandations, Immunothérapie



Bibliographie

1. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC et al. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017 ; 3 : 17048.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021 ; 71 : 209-49.
3. D'Journo XB, Thomas PA. Current management of esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2014 ; 6 : S253-64.
4. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015 ; 64 : 381-7.
5. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C et al. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 609-17.
6. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Santé publique France, juillet 2019. 372 p.
7. Cariou M, Robaszekiewicz M, Bouvier V et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 8 - Œsophage cancers épidermoïdes. Institut national du cancer, décembre 2020, 12 p.
8. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007 ; 17 : 38-44.
9. Jenkins GJS, Doak SH, Parry JM et al. Genetic pathways involved in the progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma. *Brit J Surg* 2002 ; 89 : 824-37.
10. Xie S-H, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018 ; 36-7 : 3-8.
11. Réseau NACRe. Actualisation WCRF AICR nutrition et cancer de l'œsophage 2016. Disponible sur : www6.inrae.fr/nacre/Actualites/Actualisation-WCRF-AICR-nutrition-et-cancer-de-l-oesophage-2016.
12. Lagergren J, Jansson C, Viklund P. Chewing gum and risk of oesophageal adenocarcinoma: A new hypothesis tested in a population-based study. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 2359-62.
13. Kunzmann AT, Graham S, McShane CM et al. The prevalence of viral agents in esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 29 : 817-25.
14. Bosetti C, Santucci C, Gallus S et al. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol* 2020 ; 31 : 558-68.
15. Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk – a meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2008 ; 1 : 329-38.
16. Lee C-H, Wu D-C, Lee J-M et al. Carcinogenic impact of alcohol intake on squamous cell carcinoma risk of the esophagus in relation to tobacco smoking. *Eur J Cancer* 2007 ; 43 : 1188-99.
17. Brown LM, Hoover R, Silverman D et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 114-22.
18. Taylor PR, Qiao Y-L, Abnet CC et al. Prospective study of serum vitamin E levels and esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1414-6.
19. Lee S. Qu'est-ce que le cancer de l'œsophage? Société canadienne du cancer. Disponible sur : cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/esophageal/what-is-esophageal-cancer.
20. Waziry R, Jawad M, Ballout RA et al. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2016 ; 46 : 32-43.
21. Noone A-M, Cronin KA, Altekruse SF et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017 ; 26 : 632-41.
22. Blanchard P, Quéro L, Hennequin C. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers de l'œsophage. *Bulletin du Cancer* 2009 ; 96 : 379-89.
23. HAS. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. 2019. Disponible sur : www.has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-de-l-adulte.
24. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. *Nutr Clin Met* 2012 ; 26 : 151-8.
25. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg* 2017 ; 6 : 119-30.
26. Mariette C, Piessen G, Briez N et al. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 296-305.
27. Muro K, Lordick F, Tsushima T et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019 ; 30 : 34-43.
28. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : v50-7.
29. Lledo G, Mariette C, Raoul JL et al. Cancer de l'œsophage. Épidémiologie et pronostic. Société nationale française de gastro-entérologie, MAJ 23 septembre 2016. Disponible sur : www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage.
30. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: Systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3149-58.
31. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 681-92.
32. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5062-7.
33. Ychou M, Boige V, Pignon J-P et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1715-21.
34. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 851-6.
35. Kievelo F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 660-7.
36. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOLX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 305-14.
37. Shapiro J, Lanschot JJB van, Hulshof MCCM et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1090-8.
38. Reynolds J, Preston S, O'Neill B et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and esophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer* 2017 ; 17 : 401.
39. 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 : 4004.
40. Piessen G, Messager M, Mirabel X et al. Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study. *Ann Surg* 2013 ; 258 : 793-800.
41. Bedenne L, Michel P, Bouché O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1160-8.
42. Pasquer A, Gronnier C, Renaud F et al. Impact of adjuvant chemotherapy on patients with lymph node-positive esophageal cancer who are primarily treated with surgery. *Ann Surg Oncol* 2015 ; 22 : S1340-9.
43. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A et al. Significance of microscopically incomplete resection margin after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2016 ; 263 : 712-8.
44. Van Cutsem E, Singh P, Cleary JM et al. Checkmate 577: Health-related quality of life (HRQoL) in a randomized, double-blind phase III study of nivolumab (NIVO) versus placebo (PBO) as adjuvant treatment in patients (pts) with resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC). *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 167.
45. Sun J-M, 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 : 759-71.
46. 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 : 27-40.
47. Bang Y-J, Cutsem EV, 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 : 687-97.
48. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 4013.
49. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 78-86.
50. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A



Bibliographie

randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer 2011 ; 47 : 2306-14.

51. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014 ; 383 : 31-9.

52. Wilke H, Muro K, Cutsem EV et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 1224-35.

53. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. N Engl J Med 2020 ; 382 : 2419-30.

54. van Cutsem E, Di Bartolomeo M, Smyth E et al. LBA55 Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen. Ann Oncol ; 2021 ; 32 : S1332.

55. Chau I, Doki Y, Ajani JA et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. J Clin Oncol 2021 ; 39 : LBA4001.

56. 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 : 916-25.

57. Xu R-H, Wang F, Cui C et al. 1373MO 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). Ann Oncol 2021 ; 32 : S1041.

58. Shen L, Lu Z-H, Wang J-Y et al. LBA52 Sintilimab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell cancer: First results of the phase III ORIENT-15 study. Ann Oncol 2021 ; 32 : S1330.

59. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 894-904.

60. 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 : 1506-17.

61. 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 : 4138-48.

62. 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 (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2020 ; 21 : 832-42.

« Rendez-vous de l'industrie »

CANCER DE L'OVAIRE

Le niraparib remboursé en entretien en première ligne

Un accord a été signé sur la prise en charge de Zejula® (niraparib) dans son indication en traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire. Cet accord porte sur son utilisation en monothérapie pour des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Cette approbation repose sur les résultats de l'étude PRIMA. La posologie dans cette indication est une dose initiale recommandée de 200 mg (deux gélules à 100 mg), en une prise par jour. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité. Toutefois, pour les patientes dont le poids est ≥ 77 kg et dont la numération plaquettaire de base est $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, la dose initiale recommandée est de 300 mg (trois gélules à 100 mg), en une prise par jour.

→ MC d'après le communiqué de GSK du 9 novembre 2021.

CPNPC

Sotorasib : avis favorable du CMHP européen

Le CHMP a adopté un avis positif recommandant une AMM conditionnelle de Lumykras® (sotorasib) (Lumakras® aux États-Unis), pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé

avec mutation KRAS G12C et qui ont progressé après au moins une ligne antérieure de traitement systémique. L'avis positif est fondé sur les résultats de l'essai de phase II CodeBreak 100, dans lequel Lumykras® a démontré une efficacité et une tolérance favorables chez ces 124 patients. Lumykras® 960 mg, administré par voie orale une fois par jour, a démontré un taux de réponse objective de 37,1 %, une durée médiane de réponse de 11,1 mois, un taux de contrôle de la maladie de 80,6 % et une SG médiane de 12,5 mois.

→ MC d'après le communiqué d'Amgen du 12 novembre 2021.

CPNPC

Premier patient pour l'essai évaluant Tedopi® + Opdivo®

Le premier patient a été recruté dans l'étude de phase II évaluant Tedopi® (vaccin à base de néo-épitopes) + Opdivo® (nivolumab) ou avec une chimiothérapie en traitement de deuxième ligne chez des patients atteints d'un cancer du poumon métastatique non à petites cellules. L'essai comprend trois bras de traitement et évalue Tedopi® + Opdivo® versus Tedopi® + chimiothérapie, versus chimiothérapie seule chez des patients HLA-A2 positifs après une première ligne de chimio-immunothérapie. L'essai clinique, promu et mené par la fondation italienne en oncologie FoRT, prévoit de recruter 105 patients.

→ MC d'après le communiqué d'OSE Immunotherapeutics et de la Fondation FoRT du 17 novembre 2021.