



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2025

N°68

**Étude en vie réelle de l'ajout du Nivolumab à la
chimiothérapie dans les adénocarcinomes œsogastriques
avancés/métastatiques, HER2-négatifs.**

*Nivolumab Plus Chemotherapy in Advanced HER2-Negative Gastric and Esophageal
Adenocarcinomas: A Western Multicenter Real-World Study*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **18 avril 2025**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine Par

MELCHIOR Caroline
Née le 21 février 1996 à Nîmes

**Sous la direction de
Madame la Dr DE LA FOUCHARDIERE
Christelle**



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Olivier DEZELLUS
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET



Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Christian ROBERT
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Sophie CAVASSILA
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2^{ème} classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive,
BURILLON Carole	Ophtalmologie,
FOUQUE Denis	Néphrologie,
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie
médicale,	
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire,
LINA Gérard	Bactériologie,
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion,
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques,
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1^{ère} classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence,
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie,
BOULETREAUX Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,
CERUSE Philippe	O.R.L.,
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie,
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho,
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes,
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie,
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie,
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale,
LONG Anne	Médecine vasculaire,
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation,
MION François	Physiologie,
PAPAREL Philippe	Urologie,
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie,
RUFFION Alain	Urologie,
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction,	
SANLAVILLE Damien	Génétique,
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie,
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique,
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence,
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie,
BELOT Alexandre	Pédiatrie,
BERARD Frédéric	Immunologie,
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile,

COTTE Eddy	Chirurgie générale,
COURAUD Sébastien	Pneumologie,
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie,
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques,
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FARAH Fadi	Chir.thor. & cardio.
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCO Patricia	Physiologie – Pédiatrie,
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
LANTELME Pierre	Cardiologie,
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé,
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire,
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne,
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie,
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale,
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MAUCORT BOULCH Delphine	Biostat. Inf. Méd,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie,
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale,
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie. Imag. Méd.,
REIX Philippe	Pédiatrie,
RIOUFOL Gilles	Cardiologie,
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique,
THAI-VAN Hung	Physiologies – ORL,
THOBOIS Stéphane	Neurologie,
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologies pathologiques,
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie,
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie,
YOU Benoît	Cancérologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BLET Alice	Anesthésie Réa.Méd,
BOHE Julien	Réanimation urgence,
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique,
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
CAUSSY Cyrielle	Nutrition,
CHO Tae-hee	Neurologie,
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie,
DALLE Stéphane	Dermatologie,
DEMILY Caroline	Psy-Adultes,
DESESTRET Virginie	Histo.Embryo.Cytogénétique,
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FASSIER Jean-Baptiste	Méd. Santé au travail,
FRIGGERI Arnaud	Anesthésie Réa.Méd.,
GHESQUIERES Hervé	Hématologie,
HAFLON DOMENECH Carine	Pédiatrie,
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile,
KOPPE Laetitia	Néphrologie,

MARIGNIER Romain
 MATHIS Thibaud
 MEWTON Nathan
 MILOT Laurent
 NOSBAUM Audrey
 PERON Julien
 PETER DEREK Laure
 PONCET Delphine
 POZZI Matteo
 RASIGADE J. Philippe
 ROLLAND Benjamin
 ROUSSET Pascal
 SUJOBERT Pierre
 VALOUR Florent
 VIEL Sébastien
 VISTE Anthony
 VOLA Marco
 VUILLEROT Carole

Neurologie,
 Ophtalmologie,
 Cardiologie
 Radiologie Imagerie Médicale,
 Immunologie,
 Cancérologie ; radiothérapie,
 Physiologie,
 Biochimie, Biologie cellulaire,
 Chir.thor. & cardio.
 Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
 Addictologie,
 Radiologie imagerie médicale,
 Hématologie – Transfusion,
 Maladie Infect.,
 Immunologie,
 Anatomie,
 Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
 Médecine Physique Réadaptation,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES – MAIEUTIQUE

Pr DUPONT Corinne
 Pr GAUCHER Laurent

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (1^{ère} Classe)

Pr ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

Pr BOUSSAGEON Rémy,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

RABODONIRINA Meja

Parasitologie et Mycologie,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne
 DECAUSSIN PETRUCCI
 DIJOUR Frédéric
 DUMISTRESCU BORNE Oana
 GISCARD D'ESTAING Sandrine
 reproduction,
 MILLAT Gilles
 VAN GANSE Eric

Hématologie ; Transfusion,
 Anatomie et Cytologie pathologiques,
 Anatomie et Cytologie pathologiques,
 Bactériologie Virologie,
 Biologie et Médecine du développement et de la
 Biochimie et Biologie moléculaire,
 Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BENZERDJEB Nazim	Anat. Cytolo.path.,
BOCHATON Thomas	Physiologie
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière,
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie,
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne Gériatrie et Addictologie,
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie,
PERROT Xavier	Physiologie – Neurologie,
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique,
SKANJETI Andréa	Biophysique Médecine nucléaire,
SUBTIL Fabien	Bio statistiques,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique,
CHATRON Nicolas	Génétique,
DANANCHE Cédric	Epidémiologie. Économie de la santé,
DARGENT Auguste	Méd. Intens.réanim.,
GILBERT Thomas	Méd. Int. gériatrie,
KEPENEKIAN Vahan	Chirurgie Viscérale et Digestive,
LEBOSSE Fanny	Gastro-Hépatologie,
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie,
REY Romain	Psychiat. d'adultes,
TAUBER Marie	Immunologie,
WOZNY Anne-Sophie	Biochimie biologie moléculaire,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES (2ème Classe)

BIDAULT JOURDAINNE Valeska	Chirur.infantile
DESTRAS Grégory	Bact.vir. Hyg. Hosp,
DOUPLAT Marion	Méd. Urgence,
PHILOUZE Pierre	ORL
PICART Thibaud	Histo.Embryo.Cytogénétique
ROSSIGNOL Guillaume	Chirurgie Infantile

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne,

MAITRES DE CONFERENCES - MEDECINE GENERALE (2ème classe)

MAYNIE-FRANCOIS Christine

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales,
ECOCHARD René	Biostatistiques,

FLANDROIS Jean-Pierre
GILLY François-Noël
GUEUGNIAUD Pierre Yves
LAVILLE Martine
LAVILLE Maurice
MATILLON Yves
MOURIQUAND Pierre
NICOLAS Jean-François
SIMON Chantal
TEBIB Jacques

Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
Chirurgie générale,
Anesthésiologie et Réanimation urgence,
Nutrition – Endocrinologie,
Thérapeutique – Néphrologie,
Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,
Chirurgie infantile,
Immunologie,
Nutrition
Rhumatologie,

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit YOU

Membres :

Monsieur le Professeur Jean Yves BLAY

Monsieur le Professeur Thomas WALTER

Madame la Docteur Clélia COUTZAC

Madame la Docteur Christelle DE LA FOUCHARDIERE

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements :

Cher jury, chère famille, chers amis, vous m’avez accompagné depuis ces nombreuses années et cette réussite aujourd’hui est en grande partie grâce à vous ! Je vous écris ces quelques mots...

A mon Jury de thèse :

Monsieur le Professeur You,

Merci de me faire l’honneur d’être mon président de thèse. Nous n’avons pas encore eu l’occasion de travailler ensemble mais j’attends avec impatience de venir travailler à vos côtés à partir de mai, pour une belle année.

Monsieur le Professeur Blay,

Vous me faites l’honneur de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail. Nous n’avons pas eu l’occasion de travailler ensemble mais je vous remercie pour la formation que le CLB nous offre, dont vous êtes l’insufflateur.

Monsieur le Professeur Walter ^{[L] [SEP]}

Merci d’avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d’avoir pris le temps d’évaluer mon travail. En tant que référence en gastro-oncologie à Lyon, c’est un véritable honneur de vous compter parmi ce jury pour y apporter vos connaissances et remarques.

Madame la Docteur Clélia Coutzac,

Merci d’avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, d’avoir pris le temps d’évaluer mon travail et d’avoir participé à ma formation en Oncologie Digestive. Ce semestre d’hiver aura été intense mais ça a été un plaisir de travailler à tes côtés. Je te souhaite le meilleur pour ton avenir de Professeur même si je serai là pour le voir.

Madame la Docteur Christelle De la Fouchardière,

Merci de m’avoir proposé ce travail et d’être restée ma directrice de thèse malgré votre départ sous le soleil de Marseille. Merci pour les opportunités et la formation que vous m’avez offertes durant ce semestre au CLB, qui m’ont fait découvrir une spécialité dans laquelle je me retrouve parfaitement. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A ma famille :

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir offert cette vie. Merci pour l'amour que vous me donnez chaque jour, pour votre patience à mon égard (laissons dieu en dehors de ça ! mais il le sait, vous le savez, on le sait tous, vous en avez eu), votre éducation, les valeurs que vous m'avez transmises, les opportunités de vie que vous m'avez offertes. On grandit, on évolue, on devient adulte mais j'aurai toujours besoin de la douceur ma Maman et de l'épaule attentive Papa. Ce titre de Docteur je vous le dois. Je vous aime.

PS : s'il vous plaît, vieillissez bien !

A ma sœur Julie, ce petit bout de femme arrivée dans nos vies par miracle. Des caractères différents, mais un amour qui nous rassemblera toujours. Merci de nous faire rire au quotidien (souvent malgré toi mais c'est l'effet qui compte finalement hihi), pour tes nombreuses aventures que tu nous partages. Si tu n'existais pas il faudrait les inventer, et encore pas sûr qu'une personne sur cette terre ait autant d'inspiration ! On a une chance inouïe de t'avoir ma July. Je te souhaite le meilleur mais je ne m'inquiète pas tu es une battante.

A mon frère Martin, mon pilier, mon meilleur pote, mon ancien coloc ! On a appris la vie ensemble et je ne pouvais rêver de meilleur partenaire (les filles de Squad vont valider cette phrase). Merci de veiller sur moi depuis toujours, merci pour ces heures de discussion, ces heures de fous rires, ces heures de baston (je t'apprendrai à te battre un jour). Garde ce sourire qui te va si bien. Comment ne pas faire un mot à Manon dans les suites du tiens ?

A Manon, cette nouvelle pièce de la famille Melchior (ne t'inquiète pas tu peux rester Bonnassieux). Merci pour la bienveillance que tu apportes avec toi, tous ces bons petits plats, ces brioches du dimanche qui tiennent chaud au cœur. Merci de prendre soin de mon frère ! On te le confie les yeux fermés et surtout ne te laisse pas faire.

A mes grands-parents, dont **Mamie** tu es l'heureuse représentante aujourd'hui et j'en suis sûre toute pimpante, comme tu sais si bien faire. Merci pour ces vacances parisiennes, cette enfance très girly, ces essayages de chaussures plus hautes que ma taille de l'époque, ces paillettes sur mes yeux et dans mon cœur. Je ne suis pas devenue une boss de la haute couture comme toi mais je fais de mon mieux. Merci pour cette fierté que je vois dans ton regard.

Bonne Maman, Bon Papa et Papi, j'aurais aimé vous avoir à mes côtés pour partager cette étape, mais quelque part je sais que vous n'êtes pas très loin.

A ma cousine Solène et mon oncle Benoît, les chemins qui se croisent plus tard sont parfois les plus beaux, et notre histoire en est la preuve. Déjà tant de souvenirs partagés, ces repas barbecue sous les cigales chantantes, ces soirées piscine où compter les points au volley devenait compliqué (et non le Ti Punch n'est pas recommandé pour arbitrer), ces vacances partagées avec mes amies et j'en passe... Je compte bien ajouter encore beaucoup à la liste, tenez-vous prêts.

A ma grande famille Melchior, cette famille avec si peu de caractère, dont le management à vingt est plutôt simple... On rembobine, de bons gros caractères de Melchior qu'on aime tant, et qu'on a envie de transmettre. En apparence beaucoup de similitudes mais en creusant, des personnalités uniques et complémentaires qui ont permis de créer de beaux souvenirs, à Paris, à Parcé et à Annecy... ! Ces derniers temps, nous avons eu l'occasion de nous retrouver tous ensemble, à plusieurs reprises, et ça quel Bonheur. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres. Les cousins, j'attends le cousinades avec impatience.

A Vale et Lolo, non vous ne vous êtes pas perdus dans la mauvaise catégorie, la famille c'est aussi celle qui vient du cœur. Papa et Maman vous ont donné cette place dans nos vies, ce dont je les remercie. Merci pour ces moments que l'on partage à chaque passage à Annecy, merci de prendre soin de mes parents, de les animer et de les supporter. Vous formez un beau Quatuor.

Mes salopettes

A Adèle, ma sœur, ma loutre, ma meilleure Amie. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, merci de m'avoir fait grandir, de faire de moi une personne meilleure chaque jour. Si tu n'étais pas là, qui supporterait mes messages intempestifs, sans aucune formule de politesse, pour donner une information complètement lambda et n'attendre qu'un « je te comprends tellement », « put***, la même » ou un « Caro, tu abuses ». Je souhaite à tout le monde d'avoir ou de croiser une Adèle dans sa vie ! C'est une chance qu'il faut nourrir et surtout protéger, et je m'y attelle.

Les prochains remerciements seront à nos 80 ans pour te remercier de m'avoir supportée. Ce qu'on a créé ne s'effacera jamais.

A Loïc, une amitié aussi sobre qu'intense, ce qui lui donne ce caractère unique. Je n'énumère même plus tous ces souvenirs ensemble. Les voyages, les fous rires, les discussions sous les étoiles, les cours de surf, les after sans fin mais aussi tous ces moments simples mais si bons.... Mon ami qui me pousse dans mes retranchements, qui me donne envie de donner le meilleur de moi-même. Merci d'avoir ce regard bienveillant sur moi.

A Greg, mon grand rêveur au si grand cœur, cette petite bouille que j'ai envie de serrer dans mes bras à chaque fois que je te croise. On a grandi, appris à vivre ensemble, à se montrer qu'on s'aimait et quelle belle histoire on a écrit. Une amitié pudique mais on se sait, les regards ne mentent pas. Notre b2b est unique. Je suis fière de t'avoir dans ma vie, et à vie (désolée, tu ne seras pas débarrassé de si tôt)

A Margot, ma beuz, ma Beubeu, je ne sais pas par où commencer. Peut-être par te remercier d'être le soleil que tu es (une vraie Evelyne Dhéliat de 1,50m, sapée comme jamais), qui met des paillettes dans ma vie depuis presque 9 ans maintenant et qui brillent de plus en plus chaque jour. Merci de rendre nos jours plus beaux. Cette naïveté folle qu'on a quand on est ensemble, nos regards complices, notre franchise me réconfortent, m'animent. C'est un privilège de faire partie de ta vie, merci. Ton bonheur fait le mien.

A Rudy, mon binôme de casse-cou, mon concurrent, même si je m'incline, tu m'as largement dépassé ! Merci d'être l'être que tu es, aussi bienveillant sur les personnes qui t'entourent, aussi drôle et surtout parfois aussi c**, celui qu'on aime. Faire pleurer de rire les gens n'est pas donné à tout le monde. Ah et d'ailleurs, je voulais aussi te remercier de m'avoir accepté ce troupe si cher à mes yeux, 2 belles personnes encore plus belles ensembles.

A Lorenzo, cette petite boule d'énergie qui saute partout et qui a provoqué une tornade de bonheur dans ma vie. Homme à prendre dans son intégralité pour plus de saveur. Une fois la bête maîtrisée, elle sait vous apporter tout ce dont vous avez besoin. Merci de m'avoir laissé avancer à tes côtés toutes ces années, merci pour cette force que tu as et que tu partages. Comment ne pas parler de cette année de D4, qui n'aurait pas eu la même saveur sans toi, et je ne parle pas du résultat. Je te souhaite le meilleur mon Jean Lo, et j'espère continuer à faire partie de ce meilleur.

A ma grande Mel, cette femme pleine de surprises, déterminée, organisée, dévouée, une boule d'énergie positive qui vient vous retourner. Merci pour ces années passées à tes côtés, aussi bien ces soirées « caliente » que ces soirées « canapées ». Une amitié pudique qui s'est forgée peu à peu, au fil des années et à la vitesse de 2 handicapés, à qui il faut un coup dans le nez pour assumer. Si je pouvais, j'aimerais te passer mes yeux, pour que tu puisses voir la personne exceptionnelle que tu es. Big up à **Marine**, ta complémentaire, qu'on aime.

A Alban, anciennement un petit frère pour moi, tu as su prendre la place d'un ami. Coéquipier de soirée, de mots fléchés, d'histoire de vie et (malheureusement pas) de course à pied... Notre amitié, c'est l'équilibre entre des discussions à refaire le monde mais aussi des heures à danser sans parler, des scuds à tout va mais

aussi des belles attentions, des goûts musicaux communs (une seule dans les partages...) J'attends toujours tes sets banane.

A Mika, le mich, ce mélange parfait de folie, de rêve, d'amour et de ténacité. Compagnon de voyage d'une vie, il sait divertir, écouter, faire rire et surtout ne vous abandonne jamais. Ce voyage en Amérique Central me l'a confirmé : je te reprends dans ma prochaine valise. Garde ce regard brillant que nous offres depuis toutes ces années, il te va si bien. Déjà hâte du câlin que tu me feras après avoir lu ces quelques mots !

A Théo, ma Caille, aussi insupportable qu'attachant. Cette personne qui te prend par le cou, ne te lâche jamais avant de t'avoir fait rire ou de s'être sentie considérée, un grand enfant attendrissant. Garde cette tête dubitative qui nous fait tant rire. Fière de toi et de ton évolution, mon Théo.

A Toumou, si nos déclarations d'amitié se font discrètes, les preuves, elles, sont au centre et tu sais de quoi je parle... Une petite percussion de glabelle, et c'est notre affection l'un pour l'autre qui résonne. Tu as été un pilier pour moi durant cet externat mon Toumou. Fière de ta nouvelle voie et du parcours que tu as suivi pour y parvenir. Fière du b2b que tu formes avec May.

A Milou, merci pour toutes ces années à tes côtés. Aussi bien tes one-man shows à pleurer de rire que pour ces moments plus sincères que nous avons pu partager. J'ai de la chance de te compter parmi mes amis. Et garde la moustache elle te sied à merveille, BG va. Pensée à Lara, avec qui tu formes un beau couple.

A Félix, mon Féfé, être avec toi c'est l'aventure au milieu de la fête, des journées teintées de rires et surtout des beaux souvenirs. Élu meilleur mannequin, catégorie talon à plume, sandale et mini short, personne ne t'arrive à la cheville...trop bas pour être atteinte. Tu es un puits de bonheur pour les personnes qui t'entourent. Big up à ta DJ Roxanne.

A Patou, le seul homme sur terre à avoir des narines en forme de cœur, et ça te représente bien ! L'externat, les vacances, les rires, les galères, tant de choses partagées. Ces cinq jours dans le Beaufortain resteront gravés à jamais. Ah et j'oubliais, ce p'tit polype...Love u.

A Salomé, cette grande et belle femme. Mon amie. Quel plaisir d'avoir partagé toutes ces années avec toi et que cette aventure continue. Petit caractère, parfois d'enfant, mais c'est ce qui le rend encore plus attachant. Ne change pas ma salom (quoique... peut être ne devient pas peintre)

A Marie Ange, petit bout de femme toujours déter pour finir le match, pour aller jusqu'au bout de la nuit. J'entends encore tes rires, je vois encore tes bêtises. Merci pour la joie que tu nous transmits. Merci d'être là.

A Jules, grand penseur, mais également grand acteur de sa vie. Arrivé plus tard, mais tu as ta place dans mon cœur. Toujours une anecdote à raconter, un compliment à donner, sorti de ton chapeau. Tu es une belle personne mon Julio, merci pour ces moments partagés.

A Vincent, le Boris de notre groupe, ce grand boute-en-train au grand cœur. Merci pour ta bonne humeur, pour ta détermination à faire kiffer les autres. Les terrines restent et resteront ton chef-d'œuvre et pour nous des souvenirs gravés à jamais.

A Charles, mon Charlo, ce grand fou, si attachant. Ton rire, tes esclaffements raisonnent dans ma tête et me manquent. Cette D4 c'était aussi beaucoup avec et grâce à toi.

A Chiara, un petit bout de femme plein d'énergie et de connaissances. Toujours partante jusqu'au bout de

la nuit, tu sais nous faire rire et surtout remettre les garçons en place, et ça c'est un talent !

A amine, ou plutôt ammmiiiiiiiiinnnee. Rien que de te t'écire ce mot j'entends raisonner ta voix, ton rire et ça me fait sourire. Reste le même mais baisse les décibelssss.

A Sam, mon Samos, cette petite canaille. Homme ambivalent, à la fois très sérieux, méfiez-vous, il peut aussi être bien foufou. Merci pour l'affection que tu me portes depuis toutes ces années, elle me réconforte. Encore désolée pour toutes ces années de grattage de crâne... mais j'aimais tellement ça !

A la petite Mel, cette boule d'onde positive. Merci pour tes attentions bienveillantes, ta douceur et tes aventures que nous partageas au quotidien. Tu me fais rire, tu m'épate de détermination, ne change rien (ou si peut-être une vie avec un peu moins de galère).

A Barbie, cette petite femme au si beau sourire. Arrivée dans notre groupe tu as su conquérir le cœur de Charles et c'est pour notre plus grand plaisir. Celui de t'avoir avec nous.

A Nono, un gros nounours, d'une bienveillance comme il en existe rarement. Grand rappeur de la nuit, rappe qu'il réserve pour ses amis.

A Eloï, le puits de connaissances du groupe. Heureusement que tu es là pour relever le niveau, même si parfois tu nous fais perdre en niveau...

A Tibs, ce blondinet à la dégaine de surfeur, de gros kiffeur ! Les vacances salopettes, le Portugal, l'Amérique Centrale et tant de souvenirs. Garde toujours ce grand smile.

Au Squad

Six filles, six garçons, on secoue, et ça fait des Chocapic. Compagnons depuis le lycée, déjà tant de vacances, de week-end partagés, mais le meilleur reste à venir. ^[1]_{SEP}

A Clémence, mon double, mon tic, la colocataire de ma vie, finalement ! Le lycée, les études de médecine, l'internat, Rueil, Paris, Lyon, et une petite étoile toujours là, à mes côtés. Je suis fière de toi, de nous, de nos évolutions. Après plus de 12 ans tu continues à me surprendre, à me faire rire et quand même les petits défauts deviennent nécessaires c'est que la recette est réussie. Ma vie à Lyon est un bel endroit parce que tu en fais partie. Petit mot pour **ton chevreuil**, qui était déjà dans mon cœur mais qui l'est encore plus quand je vois à quel point il te rend heureuse.

A Marion, ma corse au caractère de brebis déguisée louve. Caractère qui nous lie car finalement tu es une des personnes en qui je me retrouve le plus je pense (je ne sais pas si c'est une bonne nouvelle pour toi). Drôle mais tranchante, belle et naturelle, cuisinière hors pair (je ne dis pas ça parce que je n'ai pas le choix ou...) tu es l'ingrédient de mes belles journées. Love U.

Petit big up à **PO**, que finalement après apprivoisement, j'affectionne beaucoup et avec qui tu formes un couple magnifique.

A Louise, ou plutôt la femme la plus drôle que je connaisse. Drôle beaucoup mais sensible aussi. Voilà maintenant 13 ans qu'on se connaît, et je continue à t'aimer de plus en plus. Il y a des personnes comme ça, qui sont les protagonistes de ta vie et sans qui l'histoire n'aurait pas été aussi belle. Ne change pas ton humour ravageur, ta petite susceptibilité, ton rire qui peut être gras quand tu t'esclaffes, c'est pour tout ça que je t'aime.

A constance, ma Constip sage en apparence, mais une grande rebelle dans le fond. Styliste de la nuit, elle saura vous faire les meilleurs défilés. Femme de goût, de prestance (hors alcoolisation aigue, j'entends) et artiste (tes œuvres encore présentes dans le nouvel appart en sont la preuve). Merci pour ta douceur, ta bienveillance et ton humour. Gros big up à **Louis**, homme de gout (il t'a choisie eheh), bientôt une passion commune : les vinyles.

A alizé, ma Ali, tu n'es pas là aujourd'hui, mais c'est pour le plus beau des cadeaux. Qui aurait cru que cette grande rêveuse, qui nous disait il y a 10 ans que la terre était plate, serait aujourd'hui une femme accomplie, mariée et future maman (j'espère qu'il n'a pas fait de blagues depuis l'écriture de ces mots). Merci pour l'exemple de vie, la force, et l'amour que tu nous donnes. J'espère le meilleur pour toi, pour **JB** (qu'on aimeee) et pour le futur petit baby.

A dodo, mon skateur, préféré. Une tête pensante de cette équipe, comique à ses heures perdues. Tu es de ceux qu'on est heureux d'avoir dans sa vie. Big up à tes massages, dignes d'un vrai kiné. J'espère que en lisant ses mots, tu es confortablement vêtu de ce Thrasher.

A Matthieu, notre papa à tous, quand tout est impossible Matthieu est là. Réalisateur de nos plus beaux courts métrages, il sait mettre en avant nos atouts, nos défauts, nos émotions, rassembler le Squad quoi (et ça avec ou sans caméra). Mais attention ses talents de réalisateurs peuvent s'effacer quand une bouteille à la main il se met à danserrrrrr. Comment ne pas faire un petit mot à ta dulcinée **Margaux**, toujours fraîche et fun, que du kiff.

A POP, ce p'tit nounours qui égaye nos vies, notre Squad. Pas toujours sensé (surtout à deux grammes) mais toujours drôle, toujours bienveillant. Quand je ferme les yeux et que je te vois, je vois un sourire, des sautillements et surtout une JBL à la main. Continue de nous faire danser.

A Quent, ce globetrotteur, rappeur et non brailleur (monte les decibelsss). Toujours en vadrouille, te choper est compliqué, mais quand on n'y arrive jamais, on n'est jamais déçu.

A Kika, mon chauffeur-clopeur préféré, grand masseur à ses heures perdues... Je ne sais même pas pourquoi je t'écris un mot : tu dois être encore sous ta douche. Ta petite tête me manque, mais je ne suis pas inquiète, je vais vite la revoir. Big up à la Merco

A Bensous, homme discret mais qui sait se montrer quand il faut faire des conneries, rire et surtout se déguiser. La salle de bain de Barlieu s'en souvient encore, et je peux te dire que moi aussi. Kippa Cabanaaa

Aux amis lyonnais

A Dinou, la plus vieille amie que je puisse avoir ici. On a porté nos premières couches ensemble et figure-toi qu'au vu de l'évolution de notre amitié on portera certainement les dernières ensemble... (désolée, Gael). Je ne sais pas ce que j'aime le plus entre t'embêter, t'embêter ou t'embêter AVEC Gael... Ah si, t'entendre rire. Maman en or, tu as la chance de partager ta vie avec un homme que j'aime beaucoup aussi, et oui, **Gael**, entre ces scuds je place une petite déclaration. Sans oublier le fruit de vos nuits agitées, **mon Sachou**, un futur tombeur j'en suis sûre.

A Valentine, coloc hors pair, cuisinière de l'extrême, marathonienne et traileuse, une femme épatante ! Une amitié pleine de sobriété qui s'est forgée au fil des années, et qui est bien belle aujourd'hui. Merci pour tes ondes positives ma petite Vava.

Rodolphe, cette petite prose sera une parenthèse mais te montrera j'espère toute l'amitié que je te porte. Grand sportif aussi bien actif que supporter, humoriste à ses temps perdus, homme de culture, œnologue, plus récemment cuisto, tu es avant tout un soutien sans faille et un ami en Or. Grâce à toi, à ton parcours, à ta force, tu nous as tous rappelé que la vie n'est pas de vouloir mais de croire, n'est pas de rêver mais de vivre et de s'en donner les moyens. Merci d'être ce soutien dans ma vie.

Comment ne pas faire un petit mot à ta valentine (et non Valentine) **Daphné**. Très contente de te compter parmi les Lyonnais à présent. J'espère que nos conversations de bar continueront malgré la distance...

A mon Toms, Jean d'Ormesson (philosophe actuellement dans le fossé, mais c'est la suite qui compte) a dit que la vie n'était pas une fête perpétuelle, et bien il se trompe, avec toi elle l'est, donc il peut aller se faire ***. J'espère qu'on continuera encore longtemps à mettre nos esprits à rude épreuve, que ce soit en festival, à 4h du mat ou à 16h dans ton bon vieux canapé, à refaire le monde, à rigoler. Que cette fête continue sans ne jamais s'arrêter. PS : notre amitié a pris un tournant quand j'ai pu te lécher les pieds, j'espère que tu le sais.

A Antoine, une âme d'artiste éclairée dans une carrière de médecin universitaire marathonien. Toujours drôle, souvent surprenant, mais parfois... discutable dans ses choix musicaux. Mais c'est ce qu'on aime finalement. Continue à pleurer de rire comme tu le fais avec nous, c'est attachant !

A Fel, cette grande femme toujours à 3000% avec un rire ravageur. Je ne savais pas que je pouvais trouver plus excitée que moi, eh bien je me suis trompée !

A Coco, ce grand joueur de squash (tu as vu, je ne me suis pas trompée cette fois-ci). Continue à nous partager tes aventures (je ne parle pas de nature, bien sûr)

A Damso, le 1er rappeur du Gang du 7, mon compagnon de nocturnes au CLB ! Un binôme qui est devenu au fil des mois mon ami. Un homme un peu timide, qui cache tant de belles choses, de bienveillance, d'humour, d'anecdotes. Merci de m'avoir permis de te découvrir, je sais que ce n'est pas donné à tout le monde. Te voilà présent à ma thèse alors que tu roucoulais en dispo il y a encore 2 semaines. T'entendre si heureux durant ton voyage m'a rempli de bonheur. Nouveau voyage à faire ensemble, si tu l'acceptes.

A Alexis, une bonne tape dans le dos vaut parfois tous les mots. Notre histoire a commencé par une soirée, bien alcoolisée, une discussion dont je ne garde aucun souvenir, puis de là ont découlé des verres, des balades, puis une belle amitié. Tu vas partir à Paris et ta présence, même parsemée, va me manquer. Juste triste de ne pas avoir vu l'arrivée du cocker, mais je viendrai le voir !

A Dino, l'une de mes plus belles rencontres de 2024 ! Mais ça, tu le sais déjà. C'est fou les surprises que la vie nous réserve, continuer à découvrir des personnes aussi pépites, c'est une chance. Ce petit air d'italien charmeur n'est pas ta plus grande arme ! C'est bien ce sourire coupable que nous fais à chaque bêtise, à chaque Alfredo, tel un grand enfant ! Un enfant ? Non, pardon, trentenaire accompli, propriétaire d'une roue de tracteur dans les Antilles, bon parti !

A Aurel, une apparence de grand sage qui cache une petite terreur, à ne pas sous-estimer ! Classé parmi les Lyonnais, ce petit être partage ma vie depuis plus longtemps, et ça c'est une chance. Sans le savoir tu as été un moteur de ma venue à Lyon. Et pour ça merci.

A Bm, grand blagueur et toujours déter quel que soit l'heure. Il sait vous convaincre, souvent pour le meilleur mais aussi parfois pour le pire...quoique le pire finit toujours par un fou rire. Merci pour la force que tu m'as donnée pendant cette année de D4. Continue à me faire rire patate.

A Elé et Arthur, ce couple goal qui m'a accueillie dans leur vie depuis peu. Depuis peu, mais finalement déjà beaucoup de bons moments partagés. Garde ce caractère bien trempé ma Elé et Arthur ta patience... je rigole, cette âme d'artiste surtout.

A toute la Fafa, cœur sur vous. Merci pour ces soirées endiablées passées ensemble. Cette grande famille qui sait accueillir comme il se doit. **Helenax** et ses sets dignes d'un conducteur de travaux, **Louis** et ses pas de danse endiablés, **Lucas** et ses références cultures, **Cece** et ses anecdotes, **Nono** cette référence en style, **Thibaut** et mon jetage de body et tous les autressss.

A Ayoub, et son petit regard farceur dont je ne me lasse pas. Merci pour ta bonne humeur, tes bons petits plats et tes gros bras (message écrit en post déménagement, obligée).

A ma Matou, cette grande aventurière, perchos parfois mais toujours là pour toi. Merci d'égayer mes journées avec tes histoires aussi farfelues les unes que les autres. Tu es un p'tit cœur. J'espère qu'on travaillera ensembleeee.

Au groupe du wake avec qui je n'ai jamais fait de wake mais là n'est pas le sujet. Je ne remercierai jamais assez toms de m'avoir donné l'opportunité de vous découvrir. Un groupe pépites composé de personnalités différentes mais si riches. Hâte de la suite à vos cotés

A Amaury, quand j'écris ces quelques mots, c'est certainement toi qui es le plus méritant. Manager une Caro n'est pas simple, mais en période de thèse, d'achat d'appart, tu mérites une médaille ! Merci pour ta patience, ta bienveillance, ton humour parfois douteux et surtout les cours de vie que tu donnes à l'handicapée que je suis.

Au GD

A Lucile, comme tu peux le voir je ne t'ai pas fait l'insulte de te placer parmi les Lyonnais, mais bon peu importe où tu es, tu es dans mon petit cœur. Merci pour ces vocaux interminables qui me donnent le sourire, merci pour ton humour piquant à se rouler par terre, merci pour ta vision des choses qui fait du bien à être rappelée. Même si ce n'est plus pour longtemps, cette parenthèse Lyonnaise aura eu le mérite de nous rapprocher d'avantage, et c'est une chance.

A May, cette femme aussi magnifique de l'intérieur que de l'extérieur. Ta joie de vivre me fait vibrer, tu es un peu comme mon Womanizer finalement. Hâte que nos péripéties continuent et qu'elles soient de plus en plus pépites.

A Ae, cette petite bouille qu'on aimerait serrer contre nous tous les jours, pour recharger les batteries. Merci de m'avoir fait ces bons petits plats durant ma D4, c'était ma recharge.

A Alex, cette femme toujours radieuse, de caractère, pilote de boat et bonne partenaire de vie.

A Eléa, ce petit tempérament bien trempé qui sait vous toucher en plein cœur.

A David, ce petit être parfois trop agité pour moi, (et faut le faire), âme de grand enfant et si attachant. Fièvre d'être ton amie (et pas plus...mdr), de ce que tu as accompli et de ta belle petite famille.

A André, ou plutôt Andressss, l'ambianceur de vos soirées, le compteur de vos journées. Avec lui ne prévoyez pas de vous ennuyer. Heureuse que tu égaye encore mes venues à Paris ! Quand t'es dispo, parce que bon aucun effort le gars.

Au monde de l'oncologie

A Madou, et à ma **Chachou**, mon duo de choc, une spécialité commune mais surtout une belle amitié. Des petits rayons de soleil au quotidien. Big up à vos **Thibauts**, mais surtout le G et son humour ravageur.

A Pauline, finalement la meilleure assistante de mon cœur...euh non pardon de mon colon. J'aime tellement ta folie, garde là !

A Rim, qui aurait pu croire que la chef qui a fait naître la petite Oncologue que je suis, serait aujourd'hui mon amie.

A Thibaut R, ravie d'avoir partagé ton dernier semestre en tant que bébé, ces footings d'hiver, et surtout hâte de repartager le boulot avec toi dans 2 semaines... profite, tu n'as plus beaucoup de temps

A Romane, grande teuffeuse est devenue chef mais à ne pas sous-estimer. Tkt je te rejoins, la fête n'est pas finie.

Mes co-internes du CLB, merci pour ce semestre de l'ambianceeeeeeee, ce bureau des légendes. Des personnalités bien différents mais bien complémentaires. Au plaisir de retravailler à vos côtés. Ce chapeau des plaintes vous va si biennnnn.

TABLE DES MATIERES

RESUME	23
INTRODUCTION	24
Épidémiologie.....	24
Histologie, biomarqueurs et profils moléculaires.....	25
PD-1/PD-L1 et score CPS	27
La chimiothérapie.....	29
L'immunothérapie.....	30
CheckMate 649	32
ARTICLE.....	34
ABSTRACT	35
INTRODUCTION	37
MATERIALS AND METHODS	38
Study design.....	38
Study population	38
Data collection	38
Study endpoints.....	39
Statistical analysis.....	39
Ethics.....	40
RESULTS	41
Patient and tumor characteristics	41
Overall survival.....	41
Progression free survival.....	42
Treatment response	42
Progression free survival 2.....	42
Analysis of long responder patients	42
Safety	43
Access to molecular genotyping	43
DISCUSSION.....	44

FIGURE AND TABLES.....	48
Figure 1. Kaplan-Meier curve of overall survival	48
Figure 2. Kaplan-Meier curve of overall survival according to ECOG-PS.....	48
Figure 3. Kaplan-Meier curve of overall survival according to microsatellite instability status	48
Figure 4. Kaplan-Meier curve of progression free survival for the total cohort (A) and according to microsatellite instability status (B)	48
Figure 5. Pie Chart showing molecular abnormality across the fourteen RNAseq	48
Table 1. Demographic and clinical characteristics	48
Table 2. Factors associated with PFS and OS in univariate and multivariate analyses....	48
Table 3. Long responder's demographics and clinical characteristics	48
Table 4. Summary of treatment-related adverse events in all treated patients	48
Table 5. Cohort's, Long responder's, checkmate 649 cohort's demographics and clinical characteristics.....	48
REFERENCES	60
<i>DISCUSSION.....</i>	<i>62</i>
<i>CONCLUSION.....</i>	<i>66</i>
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</i>	<i>67</i>

ABBREVIATIONS

OS : Overall survival

PFS : Progression Free Survival

ORR : Overall Response Rate

TTR : Time To Response

ICIs : Immune checkpoint inhibitors

CPS : Combined Positive Score

dMMR : deficient Mismatch Repair

pMMR : proficient Mismatch Repair

MSI : MicroSatellite Instability

MSS : MicroSatellite Stable

HER-2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

GEA : gastro-esophageal adenocarcinomas

ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

ctDNA : circulating tumor DNA

NGS : Next-Generation Sequencing

RESUME

Contexte. Le traitement standard de première intention des cancers œsogastriques avancés/métastatiques, HER2-négatif reposait sur une association de chimiothérapie (CT) à base de 5-fluoro-uracile/platine, avec une survie globale médiane < 1 an. Ce standard a été modifié par l'introduction des inhibiteurs de PD-L1 en combinaison avec la CT, montrant des bénéfices en termes de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse global par rapport à la CT seule. En Europe, le Nivolumab a été le premier inhibiteur de PD-L1 remboursé, basé sur les résultats de l'étude Checkmate 649.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, observationnelle dans six centres anticancéreux du réseau UNICANCER, incluant des patients diagnostiqués d'adénocarcinomes œsogastriques, métastatiques avec CPS ≥ 5 , traités en première ligne par Nivolumab + CT, entre le 1er janvier 2022 et le 31 juin 2023. Notre critère d'évaluation principal était SG, et les critères secondaires comprenaient la SSP, la taux de réponse objective, la SSP2 ainsi que le profil de tolérance du traitement.

Résultats. Soixante-seize patients ont été identifiés comme ayant reçu une ou plusieurs doses de Nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie entre janvier 2022 et juin 2023. Avec une durée médiane de suivi de 23,5 mois [IC à 95% : 21,1-27], la médiane de SG était de 12,7 mois [IC à 95% : 9,4-17,0] et médiane de SSP de 6,4 mois [IC à 95% : 4,8-8,8]. D'autres résultats ont montré une amélioration significative de la SG et de la SSP chez les patients avec des tumeurs dMMR/MSI (N=11). Dans ce sous-groupe, la médiane de SG était de 24,5 mois (HR 0,35 [IC à 95% : 0,14–0,88]), et la médiane de SSP était de 17 mois (HR 0,29 [IC à 95% : 0,12–0,67]). Avec la limite d'une petite cohorte de patients, le FOLFIRI semble être l'option de traitement de seconde ligne la plus favorable, démontrant une médiane de SSP2 de 2,9 mois contre 1,9 mois avec Paclitaxel (HR 0,41 [IC à 95% : 0,11–1,02]). Les effets indésirables les plus fréquents de la combinaison Nivolumab + chimiothérapie étaient l'asthénie, la neuropathie périphérique, les nausées, les diarrhées, l'anémie et la neutropénie. Les effets indésirables grade 3-4 liés à la combinaison sont survenus chez 25% des patients et 2 décès liés à l'immunothérapie ont été rapportés.

Conclusion. Nos données de vie réelle semblent cohérentes avec les résultats de l'essai randomisé de phase III CheckMate 649. Les patients avec des profils dMMR/MSI semblent tirer un bénéfice significatif de l'ajout de l'immunothérapie. Nous n'avons pas identifié de nouveaux critères permettant d'affiner les indications d'immunothérapie ou de mieux cibler les populations qui en tireraient le plus grand bénéfice.

INTRODUCTION

Épidémiologie

Les cancers œsogastriques représentent la 4ème cause de décès par cancer dans le monde avec une incidence variable selon les régions géographiques (forte prédominance en Asie de l'Est, Europe de l'Est, Amérique Centrale et Amérique du Sud). (1) Selon les dernières données françaises de l'Inca en 2018, l'incidence du cancer de l'estomac était en baisse avec 6 500 nouveaux cas par an, à l'inverse des adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œsogastriques (JOG) dont l'incidence était en augmentation avec environ 2 000 nouveaux cas par an (1% des cancers en France).

Ces cancers sont majoritairement représentés chez l'homme, dans deux tiers des cas pour l'estomac et dans 90% des cas pour l'œsophage, avec un âge médian au diagnostic de 70 ans.

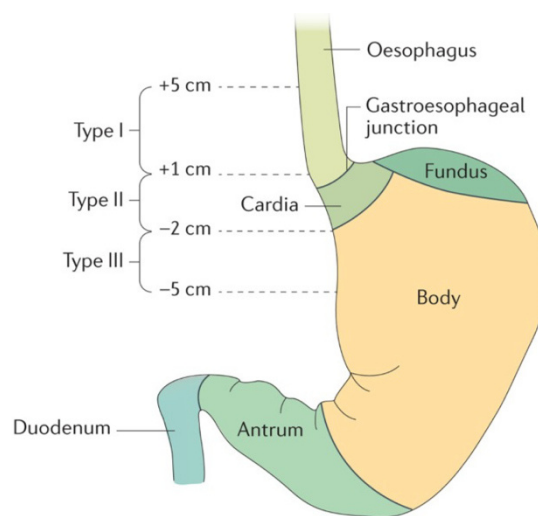


Figure 1. Anatomie œsogastrique et classification de Siewert
D'après Gastric Adénocarcinoma, Jaffer.Ajani, Nature reviews disease primers

Les tumeurs peuvent se développer aux dépens de l'estomac, de l'œsophage ou bien de la jonction œsogastrique. Les tumeurs de la jonction œsogastrique sont réparties en 3 groupes selon la classification de Siewert, en fonction de la localisation de l'épicentre de la tumeur (type 1, 2 et 3).

Les cancers œsogastriques possèdent des facteurs de risque communs comme l'âge, le sexe masculin, la consommation d'alcool et de tabac. Cependant, leur incidence contraire est due à

des facteurs de risques distincts. (2)

L'augmentation des adénocarcinomes œsophagiens et de la jonction œsogastrique est liée à l'augmentation de l'obésité, entraînant un reflux gastro-œsophagien (RGO) et le développement d'un endobrachyoesophage (EBO) ou également appelé œsophage de Barrett, correspondant à des modifications histologiques résultant de la cicatrisation anormale d'une œsophagite.

A l'inverse, la diminution d'incidence des cancers gastriques résulte de modifications diététiques comme la diminution des salaisons (pour la conservation des aliments), la diminution de la consommation en protéine animale, l'augmentation de la consommation de fibres mais également de la mise en place du dépistage et du traitement systématique des infections à *Helicobacter Pylori* (HP) (HP inhibe la sécrétion d'acide ascorbique qui chélate les radicaux libres des nitrites), retrouvé dans 40% des cancers gastriques. (3) (4)

Bien que 80 à 90 % des adénocarcinomes œsogastriques soient d'origine sporadique, une petite partie est associée à des maladies héréditaires. Parmi elles, on retrouve les cancers gastriques diffus héréditaires, causés entre autres par des altérations du gène de la E.caderin (CDH1) et les cancers œsogastriques dans le spectre du syndrome de Lynch (MSI), par perte de fonction du système de réparation de l'ADN (MMR).

Le risque de cancers œsogastriques chez les patients ayant des antécédents familiaux est trois fois plus élevé.

Ces tumeurs sont le plus souvent regroupées dans une entité commune « les adénocarcinomes œsogastriques » avec une survie à 5 ans de moins de 30% pour les estomacs et 20% pour les adénocarcinomes de l'œsophage, tous stades confondus et d'environ 10% au stade métastatique/localement avancé. (5)

Histologie, biomarqueurs et profils moléculaires

L'adénocarcinome correspond à la dégénérescence d'un épithélium glandulaire et représente 90% des cancers de l'estomac et environ 40% des cancers de l'œsophage. En 1965, Lauren proposa une description histologique en deux types principaux, intestinal (50%) et diffus (33%), ou mixte (17%) en fonction de l'aspect cohésif architectural de l'épithélium tumoral. Cette classification a ensuite été complétée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS (en anglais WHO = *World Health Organization*)) en 2010 et réactualisée en 2018, proposant une description histologique plus affinée avec l'ajout de sous types au sein des classifications précédemment

décrites (types papillaire, tubulaire, mucineux ou peu cohésif) et l'ajout de nouveaux sous-types, plus rares. (adénosquameux, squameux, hépatoïde, rhabdomyoïde...). Les adénocarcinomes de la jonction œsogastrique sont classés avec les adénocarcinomes de l'oesophage. Alors que les adénocarcinomes gastriques appartiennent à une classification différente (6) (7) (8) (9)

Ces classifications ont été complétées par l'apport de nouvelles techniques, comme l'immunohistochimie (IHC), hybridation in situ (ISH ou FISH) ou la biologie moléculaire (BM), ayant permis de mieux comprendre la carcinogenèse (activation oncogénique, surexpression de récepteurs, inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.) et qui ont offert une nouvelle approche en termes de diagnostic, de classification et de thérapeutique.

Une première révolution dans la prise en charge des adénocarcinomes œsogastriques découle de la découverte en immunohistochimie (IHC) de la surexpression de la protéine oncogénique HER-2 (codée par le gène *ERBB2*), surexprimée dans 15 à 30% des tumeurs œsogastriques (surtout au niveau du cardia et de la JOG), permettant l'utilisation de thérapies ciblées dont la plus ancienne est le Trastuzumab. (10) Les tumeurs HER-2 positives ne seront pas traitées dans ce travail.

Dans un second temps, des techniques comme la FISH et la biologie moléculaire avec le séquençage ARN/ADN, ont permis l'émergence de nouvelles classifications moléculaires des tumeurs œsogastrique on HER-2 surexprimé.

L'une d'entre elles « The Cancer Genome Atlas » (TCGA) propose une classification en 4 sous types : les tumeurs Epstein Barr Virus (EBV) positives (9%) qui présentent des mutations récurrentes de *PIK3CA*, amplifications de *JAK2*, forte expression de PD-L1/PD-L2 et des hyperméthylations de l'ADN, les tumeurs Microsatellite Instable (MSI) (22%) qui présentent des taux mutationnels élevés par déficience du système de réparation de l'ADN, Mismatch Repair (MMR), les tumeurs stables sur le plan génomique (20%), avec un taux élevé de perte d'expression CDH1 et les tumeurs avec instabilité chromosomale (CIN) (50%), principalement dues à une mutation de TP53.(11) (12)

Ces techniques ont permis de mettre en lumière une hétérogénéité moléculaire au sein de ces tumeurs avec des pronostics et des cibles thérapeutiques différentes. En particulier les tumeurs déficientes pour le système de réparation de l'ADN (dMMR) et les tumeurs EBV+ qui semblent par leur infiltrat lymphocytaire plus important et leurs caractéristiques moléculaires (hyperméthylation de l'ADN, mutations fréquentes de *PIK3CA* et surexpression PDL1), qui semblent avoir une meilleure réponse aux immunothérapies. (13) (14)

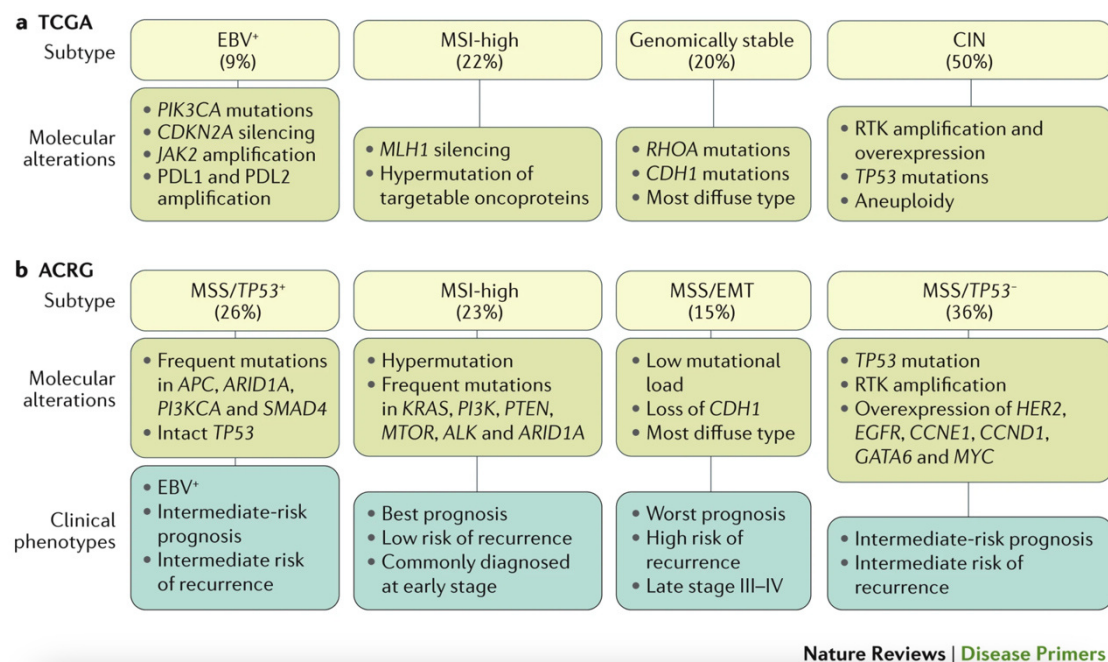


Tableau 1. Classification moléculaire des adénocarcinomes gastriques selon TCGA et ACRG
D'après Gastric Adenocarcinoma, Jaffer.Ajani, Nature reviews disease primers

Une autre classification du cancer gastrique basée sur les caractéristiques moléculaires a également été élaborée par l'Asian Cancer Research Group (ACRG), séparant les tumeurs MSI des tumeurs MSS, ces dernières subdivisées en tumeurs à différenciation épithélio-mésenchymateuse (EMT), TP53 sauvages ou TP53 mutées. Comme la classification du TCGA, cette classification a un impact clinique et une valeur pronostique, les tumeurs MSS/EMT étant associées à un moins bon pronostic et un risque de récidence plus élevé que les tumeurs MSI. (15)

PD-1/PD-L1 et score CPS

Les cellules cancéreuses ont ou acquièrent de nombreuses caractéristiques leur permettant de proliférer, survivre et d'échapper à la mort programmée, l'apoptose. Parmi elles, il existe un mécanisme d'échappement aux points de contrôle du système immunitaire, par l'intermédiaire de l'expression de ligands membranaires, induisant une immunosuppression dans l'environnement tumoral.

Après la reconnaissance du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) par les Récepteurs Cellulaires T (TCR) à la surface de lymphocytes T, l'activation ou l'inhibition de ces derniers dépendra des signaux envoyés par ces points de contrôle.

Le premier point de contrôle intervient dans la régulation précoce des LT, au sein des organes lymphoïdes secondaires, par l'intermédiaire du récepteur CTLA4. Sa liaison avec le ligand CD80 présent à la surface des cellules présentatrices d'antigènes induit une inhibition de l'activation des LT naïfs en LT effecteurs.

Dans un deuxième temps intervient la voie du Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), correspondant à la régulation tardive des LT effecteurs au contact du pathogène, et ce au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral. La liaison du PD-1 lymphocytaire avec le PD-L1 présent à la surface des cellules présentatrices d'antigène mais également à la surface de la matrice et des cellules tumorales, provoque l'inhibition des LT effecteurs et la sécrétion de cytokines pro inflammatoire (INF- γ , IFN- α , IL-10). (16)

Ces checkpoints immunitaires interviennent normalement dans la modulation de la réponse immunitaire afin de limiter sa durée et son intensité.

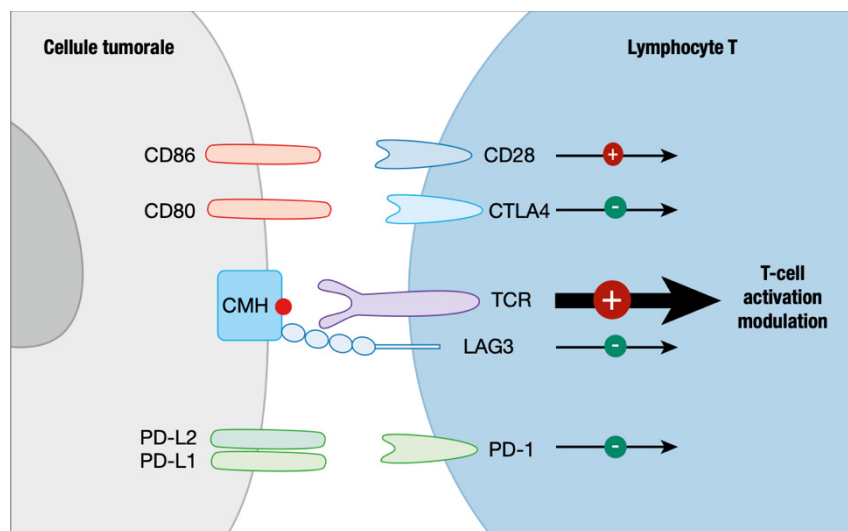


Figure 2. Principaux checkpoints immunitaires
D'après « Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux », P.Vuagnat

Certains types de cancers surexpriment le PD-L1, permettant à la cellule tumorale de créer une immunosuppression locale et ainsi de se développer.

La découverte de ces mécanismes d'échappement a conduit au développement de thérapies inhibitrices du checkpoint immunitaire (ICI), correspondant à des anticorps venant bloquer la liaison PD-1/PD-L1 et permettant ainsi une levée d'inhibition de la réponse immunitaire.

Le développement de ces thérapeutiques a posé la question de l'évaluation de l'expression tumorale du PD-L1 comme critère prédictif de réponse.

Il existe à ce jour plusieurs scores évaluant l'expression du PD-L1, réalisés en IHC sur des biopsies tumorales, les scores CPS (Combined Positive Score), TPS (Tumor Positive Score) et TAP (Tumor Area Positivity). Le score CPS correspond à un ratio du nombre de cellules tumorales et stromales PD-L1-positives sur le nombre de cellules tumorales, multiplié par 100, alors que le score TPS évalue seulement le taux d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales sur le nombre de cellules tumorales, multiplié par 100. Le TAP est une approche plus récente qui mesure l'intensité et l'étendue de l'expression de PD-L1 dans la tumeur, sans prendre en compte les cellules immunitaires individuelles. (17)

Les dernières études ont mis en exergue l'importance de l'environnement tumoral dans la prise en charge des cancers, ainsi, le score CPS reflète l'aspect immunitaire de la tumeur et de son microenvironnement.

Le PD-L1 est exprimé dans 15 à 30% des cancers œsogastriques (18)

La chimiothérapie

La chimiothérapie représente le traitement central de la plupart des cancers et repose sur des traitements qui peuvent interférer avec le fonctionnement cellulaire, aboutissant à la mort cellulaire (médicaments cytotoxiques), ou à l'arrêt de la prolifération cellulaire (médicaments cytostatiques).

Actuellement, la prise en charge médicamenteuse des cancers œsogastriques repose sur une polychimiothérapie permettant un effet additif, et ce dès la prise en charge des petits stades en néoadjuvant, adjuvant et de façon palliative dans les stades métastatiques.

Les protocoles de chimiothérapie dans les cancers œsogastriques reposent sur l'association d'un antimétabolite (5-Fluorouracile/Fluoropyrimidine), d'un agent alkylant, un sel de platine (Cisplatine ou Oxaliplatine) plus ou moins d'un poison du fuseau, les taxanes (Paclitaxel ou Docetaxel).

Dans les stades avancés/ métastatique, une supériorité de la chimiothérapie palliative par rapport aux soins de support seuls a été démontrée. (19)

Le choix des traitements de première ligne métastatique repose sur l'état général du patient ainsi que sur la présence d'une surexpression HER-2.

L'association Cisplatine-Epirubicine- 5-Fluorouracile (ECF) a été très rapidement supplantée

en Europe par l'association FOLFOX ou CAPOX devant les résultats de l'étude **Real-2** montrant la non-infériorité de la Capecitabine par rapport au 5-Fluorouracil et de l'Oxaliplatine par rapport au Cisplatine, avec des toxicités moindres et un management moins complexe (pas de VVC et pas d'hyperhydratation). (20) Néanmoins, ces associations de chimiothérapie n'ont permis d'obtenir des médianes de survie qu'inférieures à un an.

Plus récemment, les résultats de l'étude **Gastfox** ont été publiés pour les ADK de la JOG et de l'estomac proposant, comme dans les formes résécables, le triplet TFOX avec Docetaxel, 5-Fluorouracil et Oxaliplatine en comparaison au doublet FOLFOX. Les résultats positifs pour la survie globale (SG = 15 versus 12 mois) ainsi que pour la survie sans progression (SSP = 7,6 vers 6 mois) pourront permettre un changement des pratiques pour les patients en très bon état général, en particulier les patients jeune (<65 ans) et porteurs d'une forme diffuse.

En deuxième ligne métastatique, le standard thérapeutique international repose sur l'association de paclitaxel avec un anti-angiogénique (Ramucirumab). Cependant, il est également possible de faire du FOLFIRI (Irinotecan + 5-Fluorouracil), du Paclitaxel seul ou, en priorité et si cela est possible, d'inclure les patients dans des essais thérapeutiques. (21) (22)

L'immunothérapie

La découverte des mécanismes d'échappement au système immunitaire par les cellules tumorales a permis le développement des « inhibiteurs de checkpoints immunitaires » (ICI).

Les ICI sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines de co-stimulation inhibitrices décrites plus haut (PD-1 et CTLA-4) ou bien leur ligand (PD-L1), qui restaurent l'immunité tumorale en bloquant la liaison des protéines avec leur ligand. L'avènement de l'immunothérapie date de 2011 avec l'autorisation de mise sur le marché de l'Ipilimumab dans les mélanomes métastatiques, suivi en 2014 par le Nivolumab dans la même indication puis dans le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome rénal à cellules claires, la vessie, les lymphomes de Hodgkin...

Les toxicités des immunothérapies sont spécifiques à cette classe de traitement, on parle de toxicité immune-médiée pouvant toucher tous les organes, avec un profil de sévérité disparate bien que souvent peu grave. (23)

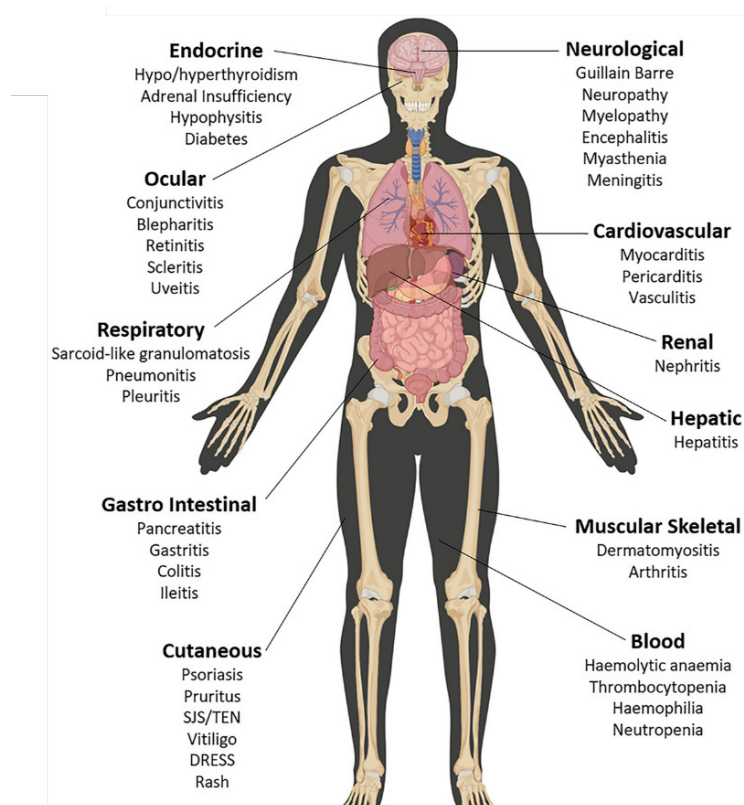


Figure 3. Immunotoxicités classées par organes
D'après « *British journal of clinical pharmacology* », *Brandan L.Mangan*

L'immunothérapie dans les cancers œsogastriques est plus récente et découle de plusieurs essais ayant évalué l'immunothérapie en monothérapie dans les maladies réfractaires puis en comparaison avec la chimiothérapie et enfin en association avec la chimiothérapie. L'expression du PD-L1 à la surface des cellules tumorales et immunitaire est un marqueur prédictif important mais non suffisant de réponse aux ICI. C'est pourquoi ces différentes études ont essayé de déterminer un seuil d'efficacité des ICI en fonction du statut PD-L1.

L'essai **Attraction 2** a évalué dans la population asiatique, la supériorité du Nivolumab en comparaison au placebo en 2^{ème} ligne métastatique avec des résultats positifs pour la survie globale (SG), et ce quel que soit le statut PD-L1. (24)

Dans un second temps, trois essais ont testé la supériorité de l'immunothérapie en comparaison avec la chimiothérapie dans 3 essais qui vont s'avérer être négatifs :

- En première ligne, l'étude **Javelin Gastric 100** avec l'absence d'amélioration de la SG de l'Avelumab en maintenance en comparaison au FOLFOX/CAPOX, quel que soit le statut PD-L1 (25)

- En deuxième ligne, la **Keynote-061** avec le Pembrolizumab n'améliorant pas la SG en comparaison avec le TAXOL chez les patients avec CPS ≥ 1 (26)
- En troisième ligne **Javelin Gastric 300** n'ayant pas montré de supériorité de l'Avelumab en comparaison à une chimiothérapie au choix de l'investigateur. (27)

A partir de 2020, l'association chimio-immunothérapie a été proposée, d'abord dans l'essai **Keynote-062**, qui a donné des résultats négatifs pour le Pembrolizumab en association à Cisplatine- 5-Fluorouracil/Capecitabine en première ligne des adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction avec un score CPS ≥ 1 . (28)

Dans la continuité d'attraction II, l'essai **Attraction 4** a évalué, toujours dans la population asiatique, la supériorité du Nivolumab en combinaison à une chimiothérapie à base d'Oxaliplatine en première ligne métastatique des cancers gastriques et de la jonction, quel que soit le score CPS. Cette étude est revenue négative en survie mais positive en survie sans progression (10,4 mois versus 8,3 mois).

En 2021, les résultats de l'essai **Keynote 590** ont été publiés dans *The Lancet*, évaluant le Pembrolizumab associé à la chimiothérapie par 5-Fluorouracil-Cisplatine par rapport à la chimiothérapie seule pour les cancers de l'œsophage et de la jonction, tous types confondus (seulement 27% d'adénocarcinome) avec une analyse en sous-groupe en fonction du score PD-L1 ≥ 10 . Cette étude a montré des résultats positifs pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse, quel que soit l'anatomopathologie pour tumeurs de l'œsophage avec un score PD-L1 ≥ 10 et a conduit à l'obtention d'une AMM en première ligne à partir de 2022. (29)

CheckMate 649

Notre travail s'est intéressé à l'étude **CheckMate 649**, parue dans le Lancet en 2021, qui a permis, après accord de la FDA (quel que soit le score CPS), une AMM européenne en 2021 pour le Nivolumab en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage, avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 5 .

Il s'agit d'une étude multicentrique (175 hôpitaux), randomisée avec trois bras de traitement, chimiothérapie seule par FOLFOX ou XELOX, chimiothérapie plus Nivolumab et un dernier

bras évaluant une double immunothérapie par Ipilimumab plus Nivolumab.

Les résultats de la comparaison entre la chimiothérapie seule ouet celle associée au Nivolumab ont montré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) de l'ajout du Nivolumab, à la fois dans la population PD-L1 CPS ≥ 5 et dans la population globale.

Pour la population PD-L1 CPS ≥ 5 (35% des patients dans l'étude), les médianes de SSP étaient de 7,7 versus 6,1 mois (HR= 0,69: IC 95% [0,59-0,80]) et les médianes de SG étaient de 14,4 versus 11,1 mois (HR= 0,70 : IC 95% [0,60-0,81]).

En revanche, en analyse en sous-groupes, les patients PD-L1 CPS < 5 ne semblaient pas bénéficier de l'ajout du Nivolumab (SSP, HR= 0,93 [0,76-1,12] ; (SG, HR= 0,94 [0,78-1,13]).

Une autre analyse en sous-groupe était intéressante, celle des patients MSI, semblant bénéficier davantage de l'immunothérapie avec une médiane de SG à 38,7 mois (HR= 0,34 : IC 95% [0,16-0,74]).

Plus récemment, les résultats de la comparaison entre la chimiothérapie seule et l'association Nivolumab + Ipilimumab ont été publiés, et ils ont montré l'absence de différence significative en termes de survie pour la population globale ainsi que pour ccelle avec score CPS ≥ 5 , tout en présentant des toxicités plus importantes du bras Nivolumab+ Ipilimumab.

Il s'agit du premier essai montrant une augmentation de la survie globale en population asiatique (25%) et caucasienne (75%) avec une médiane de survie > 1 an.

Grâce au dispositif de l'accès précoce, l'utilisation du Nivolumab a pu être autorisée en France à partir de janvier 2022, permettant ainsi de collecter les premières données de vie réelle, qui nous intéressent aujourd'hui.

ARTICLE

Nivolumab Plus Chemotherapy in Advanced HER2-Negative Gastric and Esophageal Adenocarcinomas: A Western Multicenter Real-World Study.

**C.Melchior¹, C.Coutzac², L.J.Palmieri⁴, M.Delays⁵, B.Gallet⁶, J. Olesinski⁷, C.Dalban⁸,
C.De La Fouchardière³**

1 Université Claude-Bernard et Hospices civils de Lyon, Lyon, France

2 Centre Léon Bérard, Lyon, France

3 Institut Paoli-Calmettes, Marseille France

4 Institut Bergonié, Bordeaux France

5 Institut Curie, Paris, France

6 Institut de Cancérologie de Montpellier, France

7 Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône, France

8 Centre Léon Bérard, Lyon, France

ABSTRACT

Purpose. For a long time, the standard first-line treatment of locally advanced/metastatic gastric, gastro-esophageal junction, and esophageal HER2-negative adenocarcinomas was based on 5-fluoro-uracile/platinum-based chemotherapy regimens with a median overall survival (OS) of less than one year. This standard has recently changed since the introduction of PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy demonstrating OS, progression-free survival (PFS), and overall response rate (ORR) benefits over chemotherapy alone. In Europe, nivolumab was the first approved PD-1 inhibitor, based on the phase III CheckMate 649 trial.

Materials and Methods. A retrospective observational multicenter study was carried out to obtain real-world data, in terms of effectiveness and safety, regarding the use of nivolumab plus chemotherapy as first-line treatment in patients with metastatic/locally advanced gastro-esophageal adenocarcinomas. All patients ≥ 18 years old, with locally advanced or metastatic HER2-negative, PD-L1 positive (PD-L1 combined positive score [CPS] ≥ 5) gastric, gastro-esophageal junction, or esophageal adenocarcinoma, previously untreated, having started a first-line treatment combining nivolumab with chemotherapy (Folfox or Xelox) between January 1st, 2022 and June 31st, 2023 were included. Only patients who had received at least one injection of both nivolumab and chemotherapy were included in the study. The primary endpoint was OS and the secondary endpoints were progression free survival (PFS), description of second-line therapies, PFS 2 (defined as the duration from the start of the second line treatment until tumor progression), and safety.

Results. A total of 76 patients received nivolumab plus chemotherapy between January 2022 and June 2023. With a median follow-up of 23.5 months, the median OS was 12.7 months and median PFS was 6.4 months. Patients with dMMR/MSI tumors (N=11, 14.5%) showed significantly improved outcomes both in univariate and multivariate analysis, with a median OS of 24.5 months (HR = 0.24, 95% CI: [0.07-0.77], p = 0.0166) and PFS of 17 months (HR 0.29 [95% CI: 0.12–0.67], p = 0.0042). FOLFIRI emerged as a potentially favorable second-line treatment, showing a PFS2 of 2.9 months compared to 1.9 months with paclitaxel. Common adverse events included asthenia, neuropathy, nausea, diarrhea, anemia, and neutropenia, with 21% of patients experiencing grade 3-4 adverse events and two immune-related deaths reported.

Conclusion. The present real-world data align with the CheckMate 649 randomized phase III trial results. The findings confirm that patients with dMMR/MSI tumors clearly derive significant benefit from the addition of immunotherapy in the first-line metastatic setting. No

new criteria were identified to further refine the indications for immunotherapy or better target the populations that would derive the greatest benefit from it.

INTRODUCTION

Gastro-esophageal cancers rank as the fourth leading cause of cancer-related deaths worldwide with more than 1 million new cases each year. (1) Incidence rates are highest in Asia followed by Central and Eastern Europe. (2) Treatment options for gastric, gastro-esophageal junction, and esophageal adenocarcinomas are limited, reflected by a 5-year survival rate of less than 30% for gastric adenocarcinomas and 20% for esophageal adenocarcinomas across all stages. As they are frequently asymptomatic in the early stages, and given the lack of organized screening in Europe, they are often diagnosed at stage IV, when the 5-year survival rate is only 10%. (3) Fluoropyrimidine plus platinum-based chemotherapy was for a long time the standard of care for unresectable advanced or metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative (without HER2 overexpression or amplification) gastric and gastro-esophageal junction adenocarcinomas, resulting in an overall survival (OS) of approximately one year. (4) (5) Molecular studies have highlighted significant molecular heterogeneity associated with varying prognoses and distinct therapeutic targets. (6) (7) The understanding of the mechanisms by which tumor cells evade the immune system has driven the development of immune checkpoint inhibitors (ICIs). In addition to HER2 and mismatch repair (MMR)/microsatellite (MS) status, programmed death ligand 1 (PD-L1) expression is the third essential biomarker in metastatic/locally advanced gastro-esophageal adenocarcinomas, influencing their response to immunotherapy. Since their development, ICIs have been initially evaluated as monotherapy for refractory disease (ATTRACTION- 2) (8), later compared to chemotherapy (JAVELIN Gastric-100, KEYNOTE-061 and JAVELIN Gastric-300) (9) (10), and ultimately combined with chemotherapy in the first-line metastatic setting in several randomized phase 3 trials (KEYNOTE-062, CheckMate 649, KEYNOTE-590, ATTRACTION-4, ORIENT-16, RATIONALE-305, KEYNOTE-859). (11) (12) (13) (14) (15) (16)

The CheckMate 649 trial assessed the efficacy and safety of nivolumab, an ICI targeting PD-L1, in combination with chemotherapy as a first-line treatment for unresectable advanced or metastatic HER2-negative gastric and gastro-esophageal junction adenocarcinomas. (12) The comparison of chemotherapy plus nivolumab versus chemotherapy plus placebo demonstrated a significant improvement in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in all randomized patients and in those with a PD-L1 combined positive score (CPS) ≥ 5 . In the latter subgroup, the median PFS was 7.7 versus 6.0 months (hazard ratio [HR] 0.69 [95% CI: 0.59-0.80]) and median OS was 14.4 versus 11.1 months (HR 0.70 [95% CI: 0.60-0.81]). These

findings led to the European marketing authorization of nivolumab in 2021. Since its introduction into clinical practice in 2022, real-world studies on nivolumab routine use in first-line metastatic setting in gastro-esophageal adenocarcinomas have been published, mainly in Asian or Turkish populations, making it interesting to carry out such studies in Caucasian populations.(17) The objective of the present study was to report real-world findings on the use of nivolumab plus chemotherapy as first-line treatment in a French cohort and to investigate potential prognostic factors of treatment response.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A retrospective observational study was carried out to obtain real-world data, in terms of effectiveness and safety, regarding the use of nivolumab plus chemotherapy as first-line treatment in patients with metastatic/locally advanced gastro-esophageal adenocarcinomas. Six centers of the Unicancer network (*Center Léon Berard, Lyon; Institut Paoli-Calmettes, Marseille; Institut Bergonié, Bordeaux; Institut Curie, Paris; Institut de Cancerologie, Montpellier*) as well as the *Centre hospitalier de Villefranche*, were involved.

Study population

All patients were identified from the pharmaceutical platforms of each center using the search terms “esophageal/gastric adenocarcinoma” and “nivolumab”. The inclusion criteria were as follows: patients ≥ 18 years old, with locally advanced or metastatic HER2-negative, PD-L1 positive (PD-L1 CPS ≥ 5) gastric, gastro-esophageal junction, or esophageal adenocarcinoma, previously untreated, having started a first-line treatment combining nivolumab with chemotherapy (Folfox or Xelox) between January 1st, 2022 and June 31st, 2023. Only patients who had received at least one injection of both nivolumab and chemotherapy were included in the study.

Data collection

The following demographic, clinical, and therapeutic data were extracted from the patients’ medical records: age, sex, body mass index (BMI) at baseline and at diagnosis, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status (ECOG-PS), smoking status, family history of cancer, laboratory results (carbohydrate antigen 19-9 [CA19-9], carcinoembryonic antigen

[ACE], polynuclear neutrophil (PNN), and albumin levels), clinical stage (metastatic or locally advanced), metastatic sites at diagnosis and progression, computed tomography (CT)-scan results, time to the first and second progression, and second-line chemotherapy. Histology, mismatch repair (MMR) status, and PD-L1 CPS results were collected from the pathological reports. Adverse events reported in the records were collected and classified according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 4.0). Molecular biology analyses were also collected when performed (all by next-generation sequencing [NGS] in the present cohort). The date of latest news or date of death was collected. Data collection was stopped on October 1st, 2024 (latest date).

Study endpoints

The primary endpoint was OS, defined as the delay, expressed in months, between the treatment initiation date and the date of death from any cause or latest news. All patients alive at the latest date were censored at this date. The secondary endpoints were PFS and PFS2. PFS was defined as the delay, expressed in months, between treatment initiation and first event, disease progression, or death from any cause. ORR, defined as the percentage of patients attaining either complete response or partial response as well as disease control rate (DCR), which includes patients with complete response, partial response, or stable disease, were calculated. PFS2 was defined as the delay, expressed in months, between second-line treatment initiation to the second event, disease progression, or death from any cause. All patients alive with no event at the latest date were censored at this date. Events were evaluated using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST criteria: version 1.1) following the CT-scans performed during routine surveillance, which occurred every 2 or 3 months according to the local standard of care or earlier in case of clinical disease progression.

Characteristics associated with OS and PFS (ECOG-PS, clinical stage, tumor location, metastatic sites, CA19-9 and ACE levels, PNN counts, MMR status, and PD-L1 CPS) were then investigated using multivariable analyses. Prognostic factors of treatment response were then searched by comparing “long responder” patients, defined as those who presented a PFS of at least 10 months, to those who had a less than 10-month PFS.

Statistical analysis

Qualitative data were described by frequency and percentage and quantitative data by the median (range) and/or mean (standard deviation, SD). Bivariate comparisons of quantitative data were performed using the Mann-Whitney-Wilcoxon test and comparisons of percentages

using Fisher's exact test.

Univariate analyses of OS, PFS, and PFS2 were estimated, according to each characteristic described above, using the Kaplan-Meier method, and defined as median or specific time point estimation along with the associated two-sided 95% confidence interval (95%CI). Survival curves were compared using the log rank test. Variables were considered as significantly associated with OS or PFS if p-value was < 0.20 in univariate analysis and then included in the multivariate model. Multivariate analyses of OS and PFS1 were estimated using the Cox proportional hazards model. All p-values were two-sided and values less than 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using SAS software version 9.4.

Ethics

The different ethics committees of each participating center approved the study. All alive patients were informed and none opposed the use of their data for research and publication purposes. The study was approved by the French data protection agency (*Commission Nationale de L'Informatique et des Libertés*) in strict compliance with the reference methodology MR-004.

RESULTS

Patient and tumor characteristics

Between January 1st, 2022 and June 31st, 2023, 76 patients were identified as having received at least one dose of nivolumab plus chemotherapy as first line-treatment for metastatic/locally advanced gastric, gastro-esophageal junction, or esophageal adenocarcinoma. Patients' data were retrospectively collected from six centers: *Institut Paoli-Calmettes* ($n = 23$), *Institut Bergonié* ($n = 23$), *Centre Léon Berard* ($n = 14$ patients), *Institut Curie* ($n = 6$), *Centre hospitalier Villefranche-sur-Saône* ($n = 6$), and *Institut de Cancérologie de Montpellier* ($n = 4$). As expected, the majority of patients were male (75%), with a median age of 67.5 years (range 37-88). A history of smoking was reported in 57.6% of patients. Prior to diagnosis, 69% of patients were overweight (median BMI 26.6, range 19-37), and 82.2% had an ECOG-PS of 0-1. Four patients were from North Africa, while the remaining patients were all Caucasian. Of the 76 patients, 51 (67.1%) presented with synchronous metastatic disease. The most common primary tumor location was gastric (50%), followed by the gastro-esophageal junction (30.3%) and the esophagus (19.7%). The most frequent metastatic sites were lymph nodes (72.4%) followed by peritoneum (39.5%), liver (38.2%), lungs (18.4%), and bones (14.5%).

The most frequent histology was adenocarcinoma ($n=74/76$); one case was reclassified as carcinoma and one as carcinosarcoma upon further histological analysis. All tumors had a PD-L1 CPS ≥ 5 . Of these, 15 (21%) patients had a tumor expressing PD-L1 with a CPS score ≥ 5 and < 10 and 57 (79%) patients had a CPS-PD-L1 ≥ 10 . A total of 11 (14.5%) patients had a deficient MMR (dMMR)/microsatellite instability (MSI) profile (Table 1).

Overall survival

With a median follow-up of 23.5 months [95% CI: 21.1-27], the median OS was 12.7 months [95% CI: 9.4-17.0] (Figure 1). Among the 76 patients included, 56 (73.7%) had deceased by October 1st, 2024.

The univariate analysis found that ECOG-PS and MMR status were the only significant factors associated with OS. A significant decrease in survival was observed when stratifying patients by ECOG-PS, with a median OS of 17.2 months for an ECOG-PS of 0 compared to 5.7 months for an ECOG-PS of 2 (HR 2.51 [95% CI: 1.14–5.55]; Figure 2). Patients with a dMMR/MSI profile had a significantly higher median OS compared to those with a proficient mismatch repair (pMMR)/ microsatellite stability (MSS) status (24.5 months vs. 11.3 months, respectively, HR 0.35 [95% CI: 0.14–0.88]; Figure 3). After adjustment in multivariate analysis,

this association remained significant (HR = 0.24 [95% CI: 0.07-0.77], $p = 0.0166$; Table 2).

Progression free survival

The median PFS was 6.4 months [95% CI: 4.8-8.8]; Figure 4A). As anticipated and consistent with OS outcomes, the multivariate analysis found that dMMR status was significantly associated with PFS: patients with a dMMR tumor had a median PFS of 17.2 months versus 6.0 months for those with a pMMR tumor (HR 0.29 [95% CI: 0.12–0.67], $p = 0.0042$; Figure 4B and Table 2). No other subgroup analysis yielded significant results.

Treatment response

Among the 76 patients, 11 (15.1%) achieved a complete response, 30 (41.1%) had a partial response, 15 (20.5%) exhibited stable disease, and 17 (23.3%) experienced disease progression, with 3 cases of missing data. ORR was 56.2% and DCR was 76.7%. The median number of chemotherapy cycles was 11 (range: 1–39), while the median number of nivolumab cycles administered was 13 (range: 6–45).

Progression free survival 2

Among the 76 patients included, 38 patients (50%) received a second-line treatment. Among the 38 patients who did not receive a second-line treatment, 28 deaths were reported (74%); at the latest date, 7 (18%) of the surviving patients remained followed up (5 with partial response and 2 with complete response) without any therapy and 3 (8%) were still receiving nivolumab monotherapy and exhibited a partial response.

FOLFIRI was the most frequently used second-line regimen ($n=25$), followed by weekly paclitaxel ($n = 7$). Other treatments included PIPAC ($n = 1$), doxorubicine ($n = 1$), anti PD1-TIM3 bispecific antibody ($n = 1$), and irinotecan ($n = 1$). The median PFS2 was 2.4 months [95% CI: 1.2–3,.4]. The median PFS2 with FOLFIRI was 2.9 months vs 1.9 months with paclitaxel (HR 0.41 [95% CI: 0.11–1.02]).

Analysis of long responder patients

We aimed to identify clinical and laboratory criteria associated with long disease control by identifying long-responder patients and comparing them to the population with a median PFS of less than 10 months. Among the 76 included patients, 28 (36.8%) had a median PFS ≥ 10 months. Long responder patients were older, with a median age of 71 years (51-88) compared to 64 years (37-85) in the non-long responder group ($p = 0.006$). Long responder patients more

frequently had a gastric location (57.1% vs. 45.8%; $p=0.09$), lower rate of linitis (14.3% vs. 23.4%; $p=0.3$), and higher dMMR/MSI tumors (32.1% vs. 4.2%, respectively; Table 3).

Safety

All-grade AE were observed in 71 patients (96%) and grade 3-4 treatment-related AE in 19 patients (25.6%). The most common treatment-related AE were asthenia (92%), peripheral neuropathy (74%), nausea/vomiting (32%), diarrhea (36%), anemia (34%), and neutropenia (34%). Two grade 5 immune-related-AEs (pancreatitis and hepatitis; Table 4) were reported and 5 more patients (18%) died of infectious complications, including 2 cases of pulmonary sepsis, 1 case of urinary sepsis, 1 case of endocarditis, and 1 case of COVID-19. The other 20 patients (71%) died of tumor progression.

Access to molecular genotyping

Fourteen patients underwent circulating tumor DNA (ctDNA) analysis using NGS. No molecular abnormality was systematically detected in the overall cohort nor in the long responder group. However certain oncogenic alterations were identified in multiple ctDNA analyses, including TP53 mutations ($n=4$), PIK3CA ($n=3$), ATM ($n=3$), ERB3 ($n=2$), ARID1A ($n=2$), and MET amplification ($n=2$; Figure 5).

DISCUSSION

The present study reports real-world results regarding the use of nivolumab plus chemotherapy in routine clinical practice for patients with advanced HER2-negative gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma. To the best of our knowledge, this represents the first European study of its kind, with only one equivalent study carried out in Turkey and published in June 2024. (17) Real-world studies appear to be essential in medical oncology, as they reflect the impact of a treatment in a less-selected patient population with often more complex medical history, multiple treatments, and demographic differences (especially in terms of age). They focus on a more representative population and offer a clearer understanding of safety, current clinical practice, as well as patient compliance and adherence. (18) (19)

In the CheckMate 649 trial, the subgroup of patients with PD-L1 CPS ≥ 5 demonstrated a median OS of 14.4 months and a median PFS of 7.7 months. A recent update of this trial reinforced these findings: after 36.2 months of follow-up, nivolumab plus chemotherapy continued to show a superior median OS compared to chemotherapy alone (14.4 months [95% CI: 13.1–16.2] vs. 11.1 months [95% CI: 10.0–12.1]; HR 0.70 [95% CI: 0.61–0.81]) as well as an improved median PFS (8.3 months [95% CI: 7.0–9.3] vs. 6.1 months [95% CI: 5.6–6.9]; HR 0.70 [95% CI: 0.60–0.81]) in patients with PD-L1 CPS ≥ 5 . (20) In the present cohort of 76 patients followed-up for nearly 2 years, OS and PFS were lower than previously reported for patients receiving nivolumab plus chemotherapy but higher than the 12-month OS and PFS of patients receiving chemotherapy alone in the CheckMate 649 trial. In terms of best tumor response, the findings herein compare favorably with the Checkmate 649 trial, which reported a 56.2 ORR (vs. 60%) and a 15.1% complete response rate (vs. 13%).

While the present cohort was comparable to that of the CheckMate 649 trial in terms of age, the general condition at diagnosis, reflected by the ECOG-PS score, was poorer herein. Indeed, about a sixth of the present cohort had an ECOG-PS of 2 and only less than a third had an ECOG-PS of 0. Conversely, none of the patients in the CheckMate 649 trial had an ECOG-PS of 2 and 41% had an ECOG-PS of 0. (21) Since poorer general condition at diagnosis is known to be associated with reduced survival, this could in part explain the lower OS and PFS observed herein. Tumor location has also been associated with different prognoses, junctional adenocarcinomas being associated with poorer prognoses compared to those located in the esophagus or stomach. The same applies to diffuse forms/signet ring cell carcinomas. (22) (23) Junctional locations represented a third of the cases herein (compared to 18% in the CheckMate

649 trial), while diffuse forms accounted for a fifth of gastric cancers (compared to 15%), possibly explaining the poorer OS observed in the present cohort. Moreover, although sex does not appear to be a prognostic factor, a 2018 meta-analysis identified female sex as a predictive marker of better response to immunotherapy and some publications have found it to be a better prognostic criterion. (11) (3). In the present cohort, the proportion of female patients was lower than that of the CheckMate 649 trial (25% versus 30%).

Consistent with the findings of the CheckMate 649 trial, the subgroup of dMMR/MSI profile patients herein (nearly 5 times as many than in the CheckMate 649 trial) demonstrated a greater benefit from nivolumab plus chemotherapy compared to the pMMR/MSS population. The CheckMate 649 trial reported a magnitude of OS benefit substantially greater in patients with MSI (unstratified HR for OS with nivolumab plus chemotherapy was 0.33[95% CI: 0.12–0.87] for patients with MSI tumors and 0.73 [95% CI: 0.62–0.85] for MSS tumors), and a survival benefit in the MSS population consistent with the overall population.

Using a PFS cut-off of 10 months, we decided to analyze long responder patients in order to investigate predictive factors of treatment response. This population was characterized by an older age, more frequent gastric location, lower rate of linitis, and a higher prevalence of dMMR/MSI status. Although nutritional status is linked to cancer mortality, denutrition at diagnosis was not identified as a significant prognostic factor herein. However, long responder patients had less weight loss and higher albumin levels at diagnosis than the non-long responder patients. Despite the lack of statistical significance, these results align with studies showing a link between nutrition, OS, and PFS (24) (25)

The toxicity profile of the combination of nivolumab with chemotherapy herein was very similar to the 95% rate of all-grade AEs reported in the CheckMate 649 study, with approximately 21% experiencing grade 3–4 toxicities, and notably, 2 deaths related to immunotherapy. This toxicity profile aligns with the CheckMate 649 results and underscores the need for heightened vigilance regarding combined immunotherapy- and chemotherapy-induced toxicities. Table 5 illustrates the differences in characteristics between all patients in of the present cohort, the subgroup of long responders, and the patients from the CheckMate 649 study.

Since the publication of the CheckMate 649 phase III study, subsequent randomized phase III studies have further demonstrated the benefit of combining PD-1/PD-L1 inhibitors with chemotherapy as first-line treatment for metastatic or locally advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinomas. The RATIONALE-305 study validated the efficacy of tislelizumab, an anti-PD-1 monoclonal antibody, showing superiority over placebo plus chemotherapy in terms of OS (median OS 15.0 months [95% CI: 13.6–16.5] vs. 12.9 months, respectively).⁽¹⁶⁾ Similarly, the KEYNOTE-859 trial established the benefit of pembrolizumab, with a median OS of 12.9 months versus 11.5 months in the overall population (HR 0.78 [95% CI: 0.70–0.87]). Additional stratified analyses of the KEYNOTE-859 trial showed greater survival benefits in patients with higher PD-L1 expression, with a median OS of 13.0 months versus 11.4 months in those with a PD-L1 CPS of ≥ 1 (HR: 0.74 [95% CI: 0.65–0.84]) and 15.7 months versus 11.8 months in those with a PD-L1 CPS of ≥ 10 (HR: 0.65 [95% CI: 0.53–0.79]).⁽²⁶⁾ The clinical significance of the PD-L1 CPS and its optimal cut-off for ICIs are yet to be established but these results reinforce the trend observed in previous trials, where higher CPS values were associated with improved treatment response and, consequently, enhanced survival. In the CheckMate 649 trial, the unstratified OS HR for CPS thresholds of ≥ 1 , ≥ 5 , and ≥ 10 were 0.75, 0.69, and 0.66, respectively. In the present cohort, the median OS was longer for CPS ≥ 5 and CPS ≥ 20 compared to CPS ≥ 10 (12.8 months, 15.7 months, and 7.5 months, respectively), this finding being likely attributable to the small sample size of the cohort. Despite the lack of statistical significance in the subgroup analyses, some MSS patients appear to drive greater benefit from the addition of nivolumab. Further molecular biology analyses could be valuable in identifying potential long responder patients.

Although molecular biology analyses did not identify any consistent alterations herein, it is worth noting that some of the identified oncogenic drivers are currently targeted by approved therapies or are being investigated in clinical trials. These include PIK3CA mutations (Alpelisib), BRCA2 mutations with PARP inhibitors (Olaparib, Niraparib, Rucaparib, and Talazoparib), FGFR3 (Erdafitinib), and MET amplifications or mutations (Crizotinib, Rilotumumab).⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾ A comprehensive analysis of tumor DNA could help identify targetable oncogenic drivers, facilitating the development of innovative treatments for these high-risk tumors.⁽²⁹⁾ Finally, the present findings identified FOLFIRI as the best second-line treatment after failure with FOLFOX plus nivolumab.

The main limitations of the present study are its retrospective design, the absence of a control group, and the small cohort size. The use of retrospectively collected data is subject to numerous biases due to the heterogeneity of information in the records, particularly regarding side effects, representing an important limitation of the study. However, the study has several advantages, such as its multicenter design and its population representativeness thanks to the inclusion of a more diverse patient cohort compared to randomized clinical trials, making the results more generalizable to routine clinical practice. In real-world conditions, this study provides valuable data on treatment response, adherence, and adverse events. It also offers exploratory insights for identifying new prognostic and predictive factors of treatment response.

In conclusion, the present real-world data align with the CheckMate 649 randomized phase III trial results. The findings confirm that patients with dMMR/MSI tumors clearly derive significant benefit from the addition of immunotherapy in the first-line metastatic setting. No new criteria were identified to further refine the indications for immunotherapy or better target the populations that would derive the greatest benefit from it.

FIGURE AND TABLES

Figure 1. Kaplan-Meier curve of overall survival

Figure 2. Kaplan-Meier curve of overall survival according to ECOG-PS

Figure 3. Kaplan-Meier curve of overall survival according to microsatellite instability status

Figure 4. Kaplan-Meier curve of progression free survival for the total cohort (A) and according to microsatellite instability status (B)

Figure 5. Pie Chart showing molecular abnormality across the fourteen RNAseq

Table 1. Demographic and clinical characteristics

Table 2. Factors associated with PFS and OS in univariate and multivariate analyses

Table 3. Long responder's demographics and clinical characteristics

Table 4. Summary of treatment-related adverse events in all treated patients

Table 5. Cohort's, Long responder's, checkmate 649 cohort's demographics and clinical characteristics

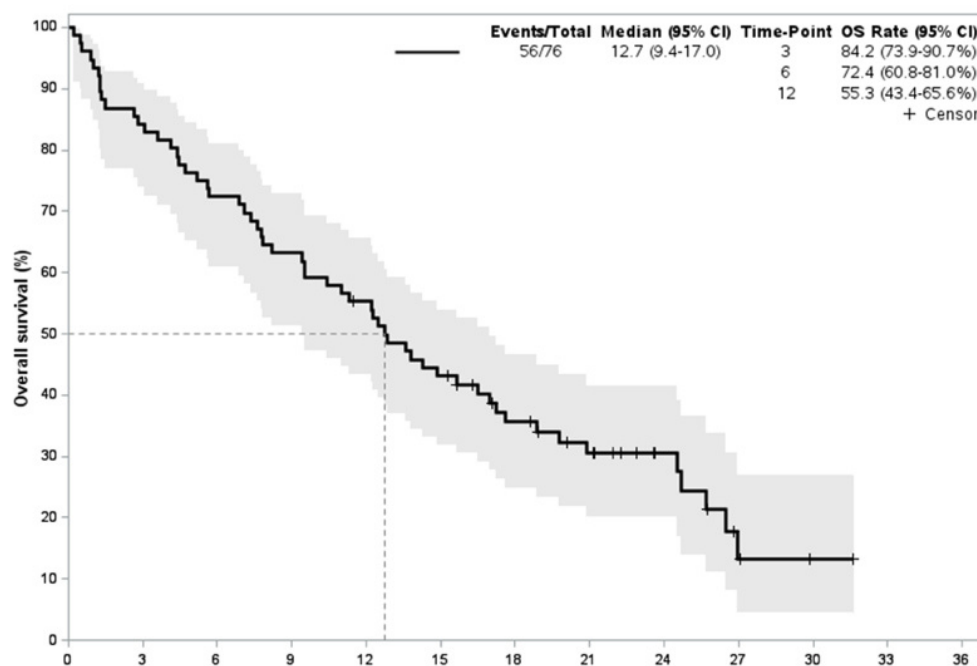


Figure 1: Kaplan-Meier curve of overall survival

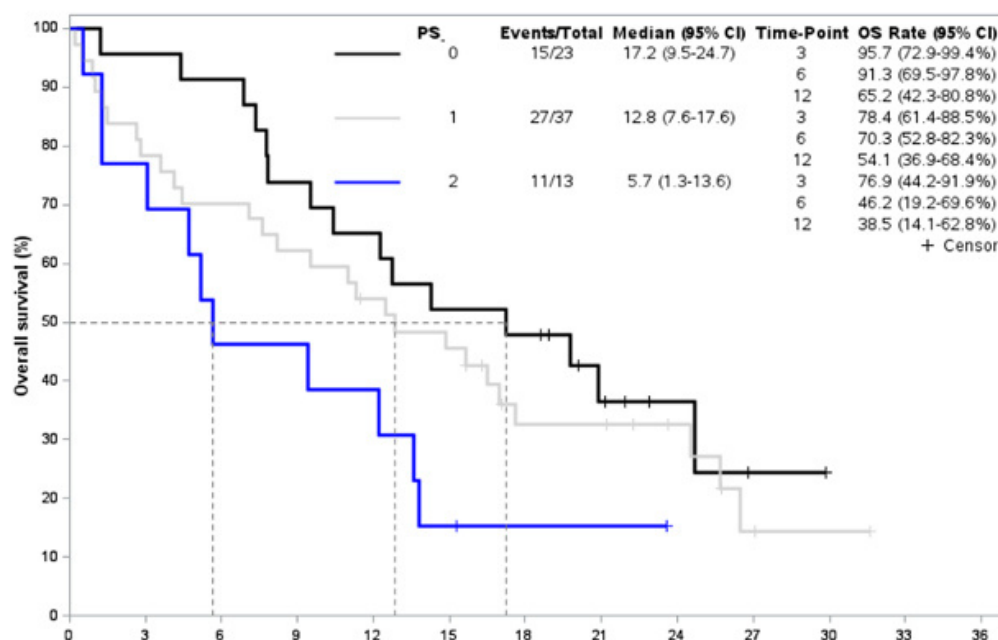


Figure 2: Kaplan-Meier curve of overall survival according to ECOG-PS

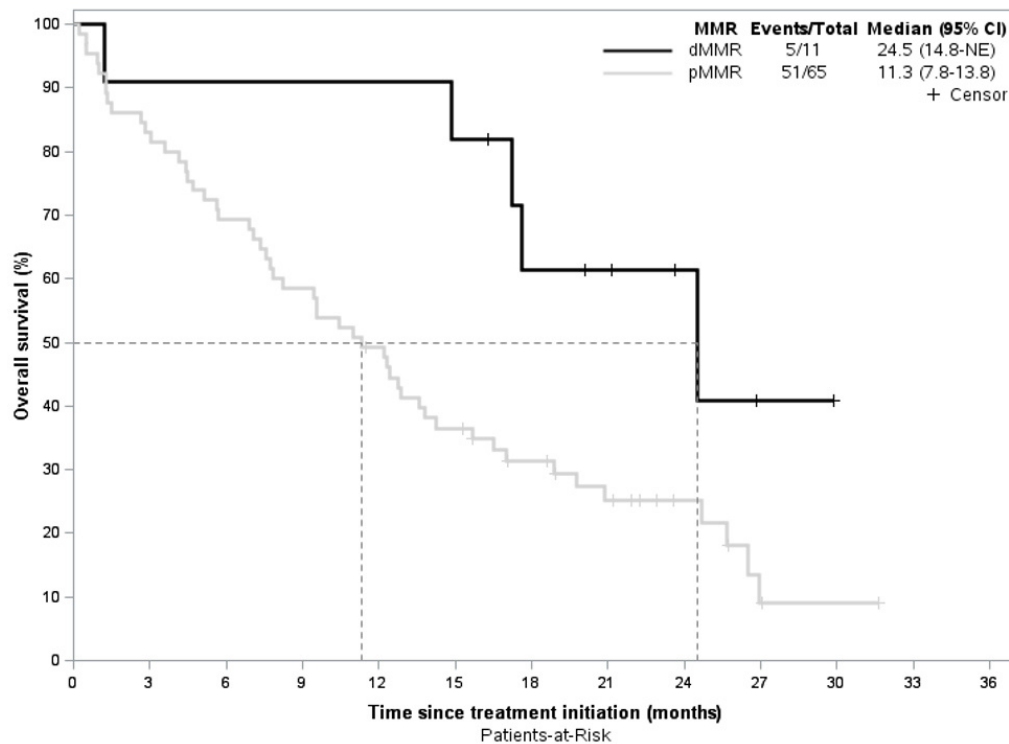


Figure 3: Kaplan-Meier curve of overall survival according to Microsatellite instability status

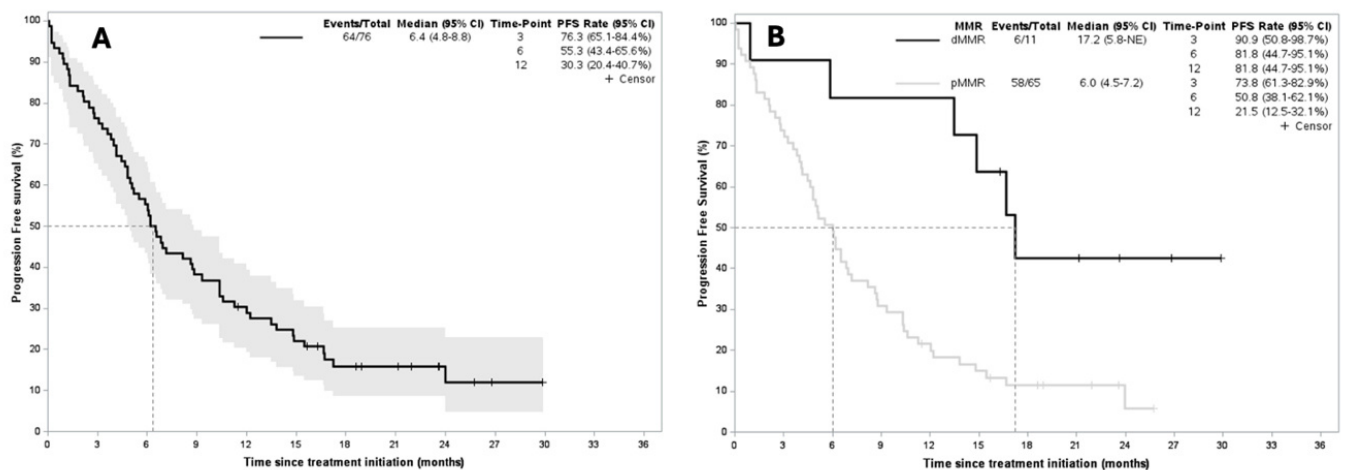


Figure 4: Kaplan-Meier curve of progression free survival for the total cohort (A) and according to microsatellite instability status (B).

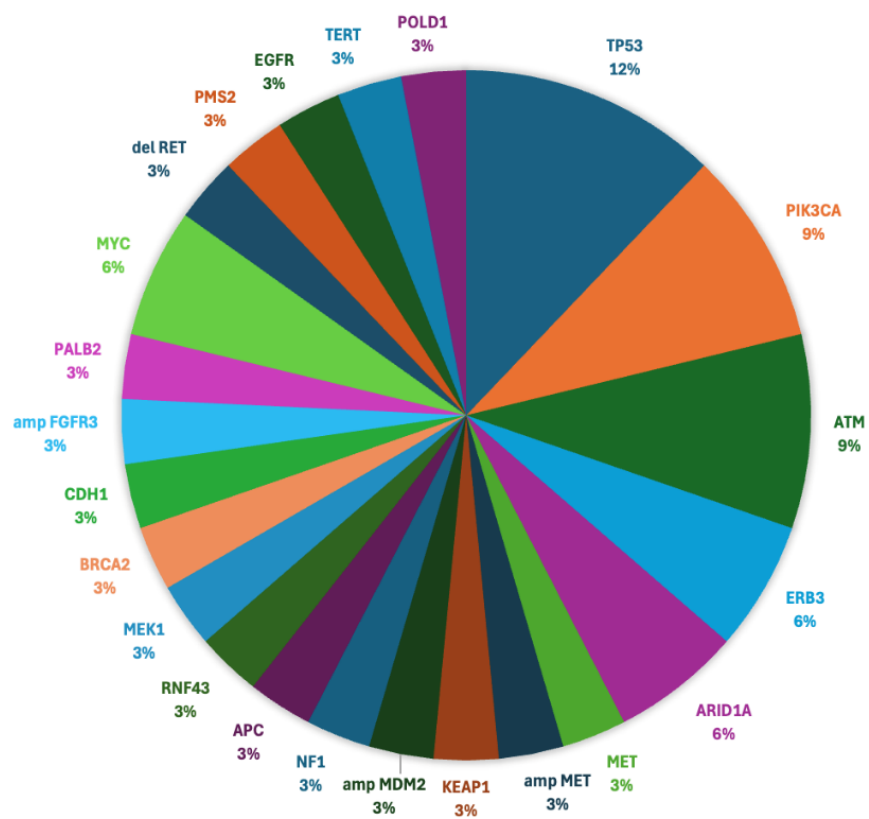


Figure 5: Pie Chart showing molecular abnormality across the fourteen RNAseq

Table 1: Demographic and clinical characteristics

Characteristic	Total cohort n = 76 (%)
Sex	
Female	19 (25)
Male	57 (75)
Median age, years (range)	67.5 (37-88)
ECOG-PS	
0	23 (31.5)
1	37 (50.7)
2	13 (17.8)
Missing data	3
Median BMI prior to diagnosis, (range)	26.6 (19-37.6)
Weight loss	9.2 (7.5)
Smoker	
Yes	34 (57.6)
No	25 (42.4)
Missing data	17
Primary tumor location at initial diagnosis	
Gastric	38 (50)
Gastro-esophageal	23 (30.3)
Esophageal	15 (19.7)
Signet ring cell carcinoma	
Yes	15 (20)
No	60 (80)
Missing data	1
Grade	
1	14 (20)
2	33 (47.1)
3	23 (32.9)
Missing data	6
Tumor cell PD-L1 expression (CPS)	
Mean	25
Median (range)	17 (5-150)
≥ 5	15 (20.8)
≥ 10	57 (79.2)
Missing data	4
Microsatellite instability status	
pMMR/MSS	65 (85.5)
dMMR/MSI	11 (14.5)
Disease stage at diagnostic	
Metastatic	51 (67.1)
Locally advanced	8 (10.5)
Locally recurrent	17 (22.4)
Organs with metastases	
1	15 (29.4)
≥ 2	36 (75.6)
Site of metastases	
Lymph nodes	55 (72.4)

Liver	29 (38.2)
Peritoneum	30 (39.5)
Lung	14 (18.4)
Bones	11 (14.5)
Median laboratory results at diagnosis, (range)	
ACE ≥ 5 (ng/ml)	27 (47.4)
CA 19.9 ≥ 20 (U/ml)	33 (62.3)
PNN ≥ 7 (G/ L)	14 (19.7)
Albumin (g/l) (range)	36 (21-47)

ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD -L1, programmed death-ligand 1; CPS, combined positive score; pMMR, proficient Mismatch Repair; MSS, MicroSatellite Stable; dMMR, deficient Mismatch Repair; MSI, MicroSatellite Instability; ACE, carcinoembryonic antigen; CA19.9, carbohydrate antigen 19-9; PNN polynuclear neutrophil

Table 2. Factors associated with OS and PFS in univariate and multivariate analyses

Factors	OS			PFS								
	Univariate analyses			Multivariable analyses			Univariate analysis			Multivariable analyses		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
ECOG-PS > 1	2.51	1.14-5.55	0.07				1.91	0.91-4.04	0.18			
Metastatic	1.06	0.60-1.87	0.83				0.84	0.50-1.41	0.51			
Peritoneal metastases	1.13	0.66-1.92	0.66				1.10	0.67-1.83	0.69			
Liver metastases	1.20	0.69-2.09	0.51				1.09	0.65-1.82	0.73			
dMMR	0.35	0.14-0.88	0.026	0.24	0.07-0.77	0.016	0.29	0.12-0.67	0.0042	0.29	0.12-0.67	0.0042
CPS ≥ 10	0.96	0.50-1.84	0.91				0.89	0.48-1.66	0.72			
CPS ≥ 20	0.70	0.34-1.44	0.048	0.75	0.37-1.55	0.024	0.75	0.39-1.46	0.30			
CA 19.9 ≥ 20 (U/ml)	1.66	0.82-3.39	0.16				1.22	0.65-2.26	0.53			
ACE ≥ 5 (ng/ml)	1.00	0.54-1.85	0.99				0.90	0.51-1.58	0.71			
PNN ≥ 7 (G/L)	1.63	0.85-3.11	0.14				1.46	0.80-2.66	0.21			

Table 3: Demographic and clinical characteristics according to progression free survival duration

Characteristic	Long Responders (PFS $\geq$ 10 months) n = 28 (%)	Non-Long Responders (PFS < 10 months) n =48 (%)
Sex		
Female	6 (21.4)	13 (27.1)
Male	22 (78.6)	35 (72.9)
Median age, years (range)	71 (51-88)	64 (37-85)
ECOG-PS		
0	9 (34.6)	14 (29.8)
1	13 (50)	24 (51.1)
2	4 (15.4)	9 (19.1)
Missing data	2	1
Median BMI prior to diagnosis, (range)	27.4 (20.8-31.9)	25.7 (19-36.7)
Weight loss	6.3 (0-25.7)	10.2 (0-29.4)
Primary tumor location at initial diagnosis		
Gastric	16 (57.1)	22 (45.8)
Gastro-esophageal	10 (35.7)	13 (27.1)
Esophageal	2 (7.1)	13 (27.1)
Signet ring cell carcinoma	4 (14.3)	11 (23.4)
Grade		
1	4 (16.7)	10 (21.7)
2	15 (62.5)	18 (39.1)
3	5 (20.8)	18 (39.1)
Missing data	4	2
Tumor cell PD-L1 expression (CPS)		
Mean	27.3	23.8
Median (range)	20 (5-150)	15 (5-110)
≥ 5	5 (18.5)	10 (22.2)
≥ 10	22 (81.5)	35 (77.8)
Missing data	1	3
Microsatellite instability status		
pMMR/MSS	19 (67.9)	46 (95.8)
dMMR/MSI	9 (31.1)	2 (4.2)
Disease stage at diagnostic		
Metastatic	21 (75)	30 (62.5)
Locally advanced	2 (7.2)	6 (12.5)
Locally recurrent	5 (17.8)	12 (25)
Site of metastases		
Lymph nodes	22 (78.6)	33 (68.8)
Liver	9 (32.1)	20 (41.7)

Peritoneum	12 (42.9)	18 (37.5)
Lung	5 (17.9)	9 (18.8)
Bones	2 (7.1)	9 (18.8)
Median laboratory results at diagnosis, (range)		
ACE ≥ 5 (ng/ml)	11 (57.9)	16 (42.1)
CA 19.9 ≥ 20 (U/ml)	12 (66.7)	21 (60)
PNN ≥ 7 (G/ L)	5 (18.5)	9 (20.5)
Albumin (g/l) (range)	37 (26-44)	35 (21-47)

ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD -L1, programmed death-ligand 1; CPS, combined positive score; pMMR, proficient Mismatch Repair; MSS, MicroSatellite Stable; dMMR, deficient Mismatch Repair; MSI, MicroSatellite Instability; ACE, carcinoembryonic antigen; CA19.9, carbohydrate antigen 19-9; PNN polynuclear neutrophil

Table 4: Summary of treatment-related adverse events in all treated patients

Adverse Event, n=74	All grades, n (%)	Grade 1 or 2, n (%)	Grade 3 or 4, n (%)	Grade 5, n (%)
All events	71 (96)	53 (71.6)	19 (25.6)	2 (2.7)
Asthenia	68 (91.8)	64 (86.4)	4 (5.4)	
Nausea/vomiting	24 (32.4)	23 (31)	1 (1.3)	
Diarrhea	27 (36.4)	23 (31)	4 (5.4)	
Peripheral neuropathy	55 (74.3)	51 (68.9)		
Anemia	25 (33.7)	25 (33.7)		
Neutropenia	25 (33.7)	21 (28.3)	4 (5.4)	
Thrombocytopenia	9 (12.1)	8 (10.8)	1 (1.3)	
Hypophysis	1 (1.3)		1 (1.3)	
Hypothyroidism	3 (4.1)	3 (4.1)		
Mucocutaneous	12 (16.2)	10 (13.5)	2 (2.7)	
Hepatitis	2 (2.7)		1 (1.3)	1 (1.3)
Myocarditis	1 (1.3)	1 (1.3)		
Pulmonary	4 (5.4)	4 (5.4)		
Others	6 (8.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)

Table 5: Demographic and clinical characteristics of the total cohort, the long responder subgroup, and the patients from the Checkmate 649 trial.

Characteristic	Total cohort n = 76 (%)	LR n = 28 (%)	CM n = 473 (%)
Sex			
Female	19 (25)	6 (21.4)	142 (30)
Male	57 (75)	22 (78.6)	331 (70)
Median age, years (range)	67.5 (37-88)	71 (51-88)	63 (IQR 54-69)
ECOG-PS			
0	23 (31.5)	9 (34.6)	194 (41)
1	37 (50.7)	13 (50)	1279 (59)
2	13 (17.8)	4 (15.4)	0
Missing data	2	2	
BMI prior to diagnosis (range)	26.6 (19-37.6)	27.4 (20.8-31.9)	
Weight loss	9.2 (7.5)	6.3 (0-25.7)	
Smoker			
Yes	34 (57.6)	13 (59.1)	
No	25 (42.4)	9 (40.9)	
Missing data	17	6	
Primary tumor location at initial diagnosis			
Gastric	38 (50)	16 (57.1)	333(70)
Gastro-esophageal	23 (30.3)	10 (35.7)	84 (18)
Esophageal	15 (19.7)	2 (7.1)	56 (12)
Signet ring cell carcinoma			
Yes	15 (20)	4 (14.3)	72 (15)
No	60 (80)	24 (85.7)	401 (85)
Missing data	1	0	0
Grade			
1	14 (20)	4 (16.7)	
2	33 (47.1)	15 (62.5)	
3	23 (32.9)	5 (20.8)	
Missing data	6	4	
Tumor cell PD-L1 expression (CPS)			
Mean	25	27	
Median (range)	17 (5-150)	20 (5-150)	
≥ 5	15 (20.8)	5 (18.5)	
≥ 10	57 (79.2)	22 (81.5)	
Missing data	4	1	
Microsatellite instability status			
pMMR/MSS	65 (85.5)	19 (67.9)	423 (89)
dMMR/MSI	11 (14.5)	9 (31.1)	18 (4)
Disease stage at diagnostic			
Metastatic	51 (67.1)	21 (75)	454 (96)
Locally advanced	8 (10.5)	2 (7.2)	16 (3)
Locally recurrent	17 (22.4)	5 (17.8)	3 (1)
Organs with metastases			

1	15 (29.4)		98 (21)
≥ 2	36 (75.6)		361 (76)
Site of metastases			
Lymph nodes	55 (72.4)	22 (78.6)	
Liver	29 (38.2)	9 (32.1)	191 (40)
Peritoneum	30 (39.5)	12 (42.9)	101 (21)
Lung	14 (18.4)	5 (17.9)	
Bones	11 (14.5)	2 (7.1)	

Abbreviations: ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group; PD -L1, programmed death-ligand 1; CPS, combined positive score ; pMMR, proficient Mismatch Repair; MSS, MicroSatellite Stable; dMMR, déficient Mismatch Repair ; MSI, Microsatellite Instability

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*. sept 2020;69(9):1564-71.
3. Li Y, Aozi Feng, Zheng S, Chen C, Lyu J. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer Control*. 2 mai 2022;29:10732748221099227.
4. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *New England Journal of Medicine*. 3 janv 2008;358(1):36-46.
5. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *JCO*. 1 nov 2006;24(31):4991-7.
6. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
7. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. janv 2017;541(7636):169-75.
8. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, 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*. 2 déc 2017;390(10111):2461-71.
9. Moehler M, Ryu MH, Dvorkin M, Lee KW, Coşkun HŞ, Wong R, et al. Maintenance Avelumab Versus Continuation of First-Line Chemotherapy in Gastric Cancer: JAVELIN Gastric 100 Study Design. *Future Oncology*. 31 oct 2018;15(6):567-77.
10. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Bartolomeo MD, Mandalà M, Ryu MH, 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. *The Lancet*. 14 juill 2018;392(10142):123-33.
11. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, 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 Oncology*. 1 oct 2020;6(10):1571-80.
12. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, 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. *The Lancet*. juill 2021;398(10294):27-40.
13. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III Study of First-Line Chemotherapy with or Without Pembrolizumab for Advanced Esophageal Cancer. *Future Oncology*. 8 févr 2019;15(10):1057-66.
14. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, 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. *The Lancet Oncology*. 1 févr 2022;23(2):234-47.
15. Xu J, Jiang H, Pan Y, Gu K, Cang S, Han L, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5 déc 2023;330(21):2064-74.

16. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 28 mai 2024;e078876.
17. Kutlu Y, Dae SA, Yilmaz F, Erdem D, Sendur MAN, Akbas S, et al. Real-World Efficacy and Safety of First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: A Nationwide Observational Turkish Oncology Group (TOG) Study. *Cancers (Basel)*. 18 juin 2024;16(12):2251.
18. Karanis YB, Canta FAB, Mitrofan L, Mistry H, Anger C. ‘Research’ vs ‘real world’ patients: the representativeness of clinical trial participants. *Annals of Oncology*. 1 oct 2016;27:vi542.
19. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands | Scientific Reports [Internet]. [cité 23 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85696-3>
20. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 10 juin 2024;42(17):2012-20.
21. Rocha BMM, Dolan RD, Paiva CE, McGovern J, Paiva BSR, Preto DD, et al. Inflammation and Performance Status: The Cornerstones of Prognosis in Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. avr 2023;65(4):348-57.
22. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EUROCARE-5. *European Journal of Cancer*. 1 oct 2015;51(15):2144-57.
23. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol*. janv 2013;23(1):3-9.
24. Pan Y, Ma Y, Dai G. The Prognostic Value of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer Treated with Immunotherapy. *Nutrients*. 8 oct 2023;15(19):4290.
25. Ma LX, Taylor K, Espin-Garcia O, Anconina R, Suzuki C, Allen MJ, et al. Prognostic significance of nutritional markers in metastatic gastric and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Med*. 9 déc 2020;10(1):199-207.
26. Tabernero J, Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Janjigian YY, Bhagia P, et al. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol*. 17(22):2847-55.
27. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med*. 14 janv 2020;12:8.
28. Adashek JJ, Kato S, Sicklick JK, Lippman SM, Kurzrock R. If it’s a target, it’s a pan-cancer target: Tissue is not the issue. *Cancer Treat Rev*. avr 2024;125:102721.
29. Apicella M, Corso S, Giordano S. Targeted therapies for gastric cancer: failures and hopes from clinical trials. *Oncotarget*. 26 janv 2017;8(34):57654-69.

DISCUSSION

Notre cohorte a permis de montrer les premiers résultats en vie réelle de l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie en première ligne métastatique/localement avancée des adénocarcinomes œsogastriques HER-2 non surexprimés, conformément à l'étude clinique Checkmate-649.

Nous avons effectué une recherche bibliographique jusqu'en mars 2025 de cohortes équivalentes et il semble s'agir de la première étude Européenne présentant ces résultats. Une seule étude similaire a été réalisée en Turquie et publiée en juin 2024. (30)

L'étude Checkmate 649 a montré un bénéfice en survie dans la population globale (population en intention de traiter), mais avec un impact plus important chez les patients présentant un score CPS-PD-L1 ≥ 5 (médiane de survie à 14,4 mois et une médiane de survie sans progression de 7,7 mois). Une actualisation récente, avec plus de 36 mois de médiane de suivi, a permis de confirmer le bénéfice en survie avec une médiane de survie identique (14,4 mois [95% CI: 13,1–16.2] versus 11,1 mois [95% CI : 10,0–12,1] ; HR 0,70 [95% CI: 0,61–0,81]), mais a renforcé le bénéfice sur la survie sans progression (8,3 mois [95% CI : 7,0–9.3] versus 6,1 mois [95% CI : 5,6–6,9]; HR 0.70 [95% CI : 0,60–0,81]). (31)

Avec une médiane de suivi de 23,5 mois, notre cohorte a montré des résultats en survie globale et en survie sans progression paraissant numériquement moins importants que ceux décrits dans l'étude pivotale. En effet, la survie globale dans notre cohorte est de 12,7 mois et la médiane de survie sans progression de 6,4 mois. Le taux de réponse complète semble équivalent dans les 2 études, 15% dans notre cohorte de vraie vie versus 13% dans la dernière mise à jour et il en est de même pour le taux de réponse objective (56% versus 60%).

Afin de mieux comprendre cette différence de résultats, nous nous sommes penchés sur la comparabilité des caractéristiques au diagnostic des deux populations. Notre cohorte semble présenter une proportion plus importante de patients avec des critères de moins bon pronostic. La première différence concerne l'état général des patients, évalué en oncologie par une échelle d'autonomie ou "Performance Status- PS". L'Organisation Mondiale de la Santé a établi une échelle permettant de grader l'état général de 0 à 4 en fonction des activités de la vie quotidienne, l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Qu'il soit induit par la maladie ou bien préalable à cette dernière, un état général avec PS ≥ 2 témoigne d'une fragilité globale et engendre des répercussions sur la dose, la tolérance et le schéma de traitement. Dans notre cohorte, nous avons 31% de patients avec PS0 et 13% de patient avec PS 2 contre 41% et 0% dans l'étude Checkmate 649. (32) La seconde différence concerne le sexe, bien qu'il ne semble

pas être un facteur pronostic dans les adénocarcinomes œsogastriques avancés, le sexe féminin a été décrit dans plusieurs revues comme facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie. (33) (5) Notre population de femmes était moins importante que dans l'étude Checkmate (25% versus 30%).

Le surpoids/obésité représente un facteur de risque des cancers œsogastriques. L'analyse de l'indice de masse corporelle (IMC en français/ Body Mass Index (BMI) en anglais) avant diagnostic le confirme, avec plus de 55% de patients qui avaient un BMI ≥ 25 et une médiane de BMI à 26,6 [19–37]. Dans notre cohorte, la dénutrition au diagnostic n'est pas ressortie de façon significative comme facteur de mauvais pronostic. Malgré cela, le groupe des « longs répondeurs » présentait au diagnostic une perte de poids moins importante (6 % [0-25,7] contre 10 % [0-29] ; $p=0,2$) et des taux d'albumine plus élevés (37 g/L [26-44] contre 35 g/L [21-47] ; $p=0,2$). Bien que non significatifs, ces résultats sont corroborés par des publications récentes montrant un impact de l'état nutritionnel sur la survie globale et la survie sans progression dans les cancers œsogastriques. (34) (35)

Une autre caractéristique initiale pouvant influencer sur le pronostic est la localisation tumorale. Les tumeurs de la jonction gastroœsophagienne sont associées à un pronostic plus défavorable que les tumeurs de l'œsophage ou de l'estomac. Il en est de même pour les formes diffuses (selon la classification de Lauren) de cancer de l'estomac. (36) (37) Ces tumeurs de mauvais pronostic étaient représentées de façon plus importante dans notre cohorte (30% de JOG versus 18% dans l'étude Checkmate et 20% de limite contre 15%).

Les résultats de l'étude CheckMate 649 ont conduit au remboursement du Nivolumab dans les tumeurs localement avancées et métastatiques. Cependant, une partie de nos patients étaient porteurs d'un adénocarcinome œsogastrique localement avancés non métastatiques à l'introduction de l'immunothérapie (10,5% versus 3%), diagnostiqués avant l'autorisation de mise sur le marché du Nivolumab. Ils ont donc reçu le Nivolumab de façon plus tardive au cours de l'évolution tumorale, dans un contexte de tumorale potentiellement plus agressive, après une première ligne de chimiothérapie, impliquant une préexposition aux sels de platine (FLOT) pouvant elle-même diminuer la réponse à la combinaison FOLFOX + Nivolumab.

De façon similaire aux résultats de l'étude CheckMate 649, le sous-groupe de patients présentant un profil MSI (14,5 % dans notre cohorte et 3 % dans l'essai clinique Checkmate) a

bénéficié davantage de l'immunothérapie que la population MSS. L'étude CheckMate 649 a montré un bénéfice en SG nettement plus important chez les patients présentant des tumeurs MSI (HR non stratifié pour la SG avec Nivolumab plus chimiothérapie était de 0,33 (IC 95 % : 0,12-0,87) versus 0,73 (0,62-0,85) pour les tumeurs à microsatellites stables), et un bénéfice comparable à celui de la population globale, des patients MSS. Dans notre sous-groupe MSI, la SG médiane était améliorée de 11,3 à 24,5 mois (HR 0,35 [IC 95 % : 0,14-0,88]), et la SSP médiane a augmenté de 6 à 17 mois (HR 0,29 [IC 95 % : 0,12-0,67]). Bien que positifs, ces résultats restent moins favorables que ceux de l'étude principale, qui faisait état d'une survie globale médiane de 38 mois.

Après la révolution des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans les cancers MSI colorectaux et de l'endomètre, les résultats de l'étude CheckMate 649 ainsi que les essais de phase III **Keynote-062**, **Javelin Gastric 100** et **Keynote-061** confirment leur intérêt dans les localisations gastro-œsophagiennes. Ainsi, les analyses post hoc de ces études font état d'un net bénéfice en survie globale de l'immunothérapie dans les groupes MSI (HR 0,34 [95% CI : 0,21-0,54] pour les cancers MSI versus 0,85 [95% CI 0,71-1,00] pour les MSS). (38) (39)

Depuis la publication de l'étude CheckMate 649, d'autres études ont continué à démontrer le bénéfice de l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie en traitement de première ligne des adénocarcinomes gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne métastatiques/localement avancés HER2-négatifs. L'étude **Rationale-305** a validé l'efficacité du Tislelizumab, un anticorps monoclonal anti-PD-1, en termes de survie globale (SG médiane 15,0 mois [IC 95 % : 13,6-16,5] vs 12,9 mois). (40) De même, l'essai **Keynote-859** a établi le bénéfice du Pembrolizumab, avec une SG médiane de 12,9 mois contre 11,5 mois dans la population globale (HR 0,78 [IC 95 % : 0,70-0,87]). (41)

L'essor des techniques de biologie moléculaire permet aujourd'hui une approche de précision en oncologie et ainsi de proposer des thérapeutiques dans des essais de phase I et II, ne tenant plus seulement compte du type histologique et de la localisation tumorale, mais des drivers oncogéniques.

Ainsi, quatorze de nos patients ont pu bénéficier d'analyses de l'ADN tumoral circulant utilisant des techniques comme le Next-Generation Sequencing (NGS), qui ont permis d'identifier des anomalies moléculaires oncogéniques. Aucune anomalie moléculaire n'a été retrouvée de façon systématique, mais certaines anomalies oncogéniques sont aujourd'hui ciblées par des

thérapeutiques, commercialisées ou pouvant être proposées en essai thérapeutique. C'est le cas des mutations de PIK3CA (Alpelisib), BRCA2 avec les inhibiteurs de PARP (Olaparib, Niraparib, Rucaparib et Talazoparib), FGFR3 (Erdafitinib), des amplifications ou mutations de MET (Crizotinib, Rilotumumab). (42) (43)

Depuis quelques années, l'analyse en immunohistochimie des tumeurs œsogastriques a permis la commercialisation de molécules comme le Trastuzumab, le Ramucirumab et les immunothérapies, cependant le retard de systématisation des techniques d'analyse moléculaire ralentit la découverte de nouvelles thérapeutiques. Une analyse systématique de l'ADN tumoral pourrait nous permettre de mettre en exergue des drivers oncogéniques ciblables afin de développer des thérapeutiques innovantes dans ces tumeurs de mauvais pronostic. (44)

Après le bénéfice apporté par les traitements anti-PD-L1 en combinaison avec la chimiothérapie, l'exploration de nouvelles stratégies immunothérapeutiques est une étape logique. Dans ce contexte, les anticorps bispécifiques anti-LAG-3, les inhibiteurs anti-TIGIT (Domvanalimab, Tiragolumab, etc.) et anti-TIM-3 combinés aux anti-PD1/PDL1 représentent des pistes prometteuses pour renforcer l'immunité anti-tumorale et améliorer les résultats pour les patients.

Après l'amélioration de la survie des tumeurs HER-2 surexprimées avec le Trastuzumab et des tumeurs avec CPS ≥ 5 avec l'immunothérapie, reste une partie des tumeurs œsogastriques bénéficiant seulement de protocoles de chimiothérapie avec médiane une survie globale < 1 an. Dans le but d'améliorer leur pronostic et dans l'ère des thérapies ciblées, de nouvelles cibles ont été testées. C'est le cas de la Claudine-18.2, une protéine des jonctions serrées, exclusivement exprimée au niveau des membranes basales et latérales des cellules glandulaires gastriques et de la jonction œsogastrique. Par sa localisation, cette protéine est normalement inaccessible aux thérapeutiques intraveineuses mais les modifications architecturales induites par la carcinogenèse provoquent son exposition à la surface des tissus, et donc son accessibilité à des anticorps. La claudine 18.2 semble surexprimée dans 30% des tumeurs œsogastriques et plus souvent associée aux formes diffuses et EBV positives. (45) (46)

Ainsi a été développé le Zolbetuximab, un anticorps monoclonal ciblant la Claudine-18.2, qui a démontré dans plusieurs essais de phase III, un bénéfice en survie et en survie sans progression, en association à la chimiothérapie en première ligne des tumeurs gastriques HER2 négatives, Claudine 18.2 surexprimées. Dans l'essai **Spotlight** comparant le Zolbetuximab plus FOLFOX au FOLFOX plus placebo, la médiane de PFS était respectivement de 10,6 mois et

8,6 mois et la médiane d'OS respectivement de 18,2 mois et 15,5 mois. Ce bénéfice en survie a également été confirmé dans l'essai **Glow** comparant un autre bras standard de chimiothérapie, le CAPOX, à l'association CAPOX + Zolbetuximab. Les résultats obtenus dans ce dernier montraient un bénéfice du Zolbetuximab mais également des résultats pour le bras standard plus concordants avec les derniers essais (mPFS à 8,2 mois versus 6,8 mois et mOS de 14,3 mois versus 12,1 mois). L'augmentation importante de la médiane OS du bras chimiothérapie dans **Spotlight** est expliquée par une population différente, à savoir plus de patients Japonais et Coréens qui semblent comme **Attraction-4** présenter un meilleur pronostic. (47) (48)

Le Zolbetuximab est désormais une arme thérapeutique proposée en accès précoce dans les cancers œsogastriques HER2-négatifs, avec un profil de toxicité tolérable (nausées/vomissements). Il serait intéressant de connaître aujourd'hui la séquence thérapeutique optimale pour les tumeurs Claudine-18.2 surexprimées et avec un CPS ≥ 5 .

CONCLUSION

L'immunochimiothérapie est une arme thérapeutique intéressante dans les tumeurs œsogastriques. Cependant, ces tumeurs restent de très mauvais pronostic et représentent une population pertinente pour la recherche de nouvelles cibles et le développement de nouvelles molécules.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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(3):209-49.
2. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterol.* 2019;14(1):26-38.
3. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut.* 1 déc 2015;64(12):1881-8.
4. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol WJG.* 21 janv 2006;12(3):354-62.
5. Li Y, Aozi Feng, Zheng S, Chen C, Lyu J. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2 mai 2022;29:10732748221099227.
6. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology (Phila).* 1 juin 2021;53(4):454-61.
7. Assarzagdegan N, Montgomery E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System. *Arch Pathol Lab Med.* 1 juin 2021;145(6):664-77.
8. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
9. 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.* mars 2017;6(2):119-30.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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 Lond Engl.* 28 août 2010;376(9742):687-97.
11. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9.
12. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* janv 2017;541(7636):169-75.

13. Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, Shitara K, Nagatsuma AK, Aizawa M, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein–Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. *Gastric Cancer*. 1 mai 2017;20(3):407-15.
14. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2509-20.
15. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. mai 2015;21(5):449-56.
16. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol*. 23 août 2017;8:561.
17. Klempner SJ, Cowden ES, Cytryn SL, Fassan M, Kawakami H, Shimada H, et al. PD-L1 Immunohistochemistry in Gastric Cancer: Comparison of Combined Positive Score and Tumor Area Positivity Across 28-8, 22C3, and SP263 Assays. *JCO Precis Oncol* [Internet]. mai 2024 [cité 23 mars 2025]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.24.00230>
18. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 10 août 2017;12(8):e0182692.
19. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. févr 1997;8(2):163-8.
20. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*. 3 janv 2008;358(1):36-46.
21. 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 - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204514704206?via%3Dihub>
22. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 1 oct 2011;47(15):2306-14.
23. Mangan BL, McAlister RK, Balko JM, Johnson DB, Moslehi JJ, Gibson A, et al.

Evolving insights into the mechanisms of toxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(9):1778-89.

24. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, 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.* 2 déc 2017;390(10111):2461-71.

25. Moehler M, Ryu MH, Dvorkin M, Lee KW, Coşkun HŞ, Wong R, et al. Maintenance Avelumab Versus Continuation of First-Line Chemotherapy in Gastric Cancer: JAVELIN Gastric 100 Study Design. *Future Oncol.* 31 oct 2018;15(6):567-77.

26. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Bartolomeo MD, Mandalà M, Ryu MH, 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. *The Lancet.* 14 juill 2018;392(10142):123-33.

27. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, 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.* oct 2018;29(10):2052-60.

28. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, 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.* 1 oct 2020;6(10):1571-80.

29. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, 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 Lond Engl.* 28 août 2021;398(10302):759-71.

30. Kutlu Y, Dae SA, Yilmaz F, Erdem D, Sendur MAN, Akbas S, et al. Real-World Efficacy and Safety of First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: A Nationwide Observational Turkish Oncology Group (TOG) Study. *Cancers.* 18 juin 2024;16(12):2251.

31. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 juin 2024 [cité 14 nov 2024]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01601>

32. Rocha BMM, Dolan RD, Paiva CE, McGovern J, Paiva BSR, Preto DD, et al. Inflammation and Performance Status: The Cornerstones of Prognosis in Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage*. avr 2023;65(4):348-57.
33. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, Pas TD, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 1 juin 2018;19(6):737-46.
34. Pan Y, Ma Y, Dai G. The Prognostic Value of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer Treated with Immunotherapy. *Nutrients*. 8 oct 2023;15(19):4290.
35. Ma LX, Taylor K, Espin-Garcia O, Anconina R, Suzuki C, Allen MJ, et al. Prognostic significance of nutritional markers in metastatic gastric and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Med*. 9 déc 2020;10(1):199-207.
36. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EUROCARE-5. *Eur J Cancer*. 1 oct 2015;51(15):2144-57.
37. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol*. janv 2013;23(1):3-9.
38. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1 mai 2022;23(5):659-70.
39. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, et al. Predictive role of microsatellite instability for of PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open*. 15 janv 2021;6(1):100036.
40. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 28 mai 2024;e078876.
41. Tabernero J, Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Janjigian YY, Bhagia P, et al. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol*. 17(22):2847-55.
42. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for

precision cancer therapies. *Genome Med.* 14 janv 2020;12:8.

43. Adashek JJ, Kato S, Sicklick JK, Lippman SM, Kurzrock R. If it's a target, it's a pan-cancer target: Tissue is not the issue. *Cancer Treat Rev.* avr 2024;125:102721.
44. Apicella M, Corso S, Giordano S. Targeted therapies for gastric cancer: failures and hopes from clinical trials. *Oncotarget.* 26 janv 2017;8(34):57654-69.
45. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, Minoo P, Zimonjic DB, Popescu NC, et al. claudin-18, a Novel Downstream Target Gene for the T/EBP/NKX2.1 Homeodomain Transcription Factor, Encodes Lung- and Stomach-Specific Isoforms through Alternative Splicing. *Mol Cell Biol.* nov 2001;21(21):7380-90.
46. Pellino A, Brignola S, Riello E, Niero M, Murgioni S, Guido M, et al. Association of CLDN18 Protein Expression with Clinicopathological Features and Prognosis in Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas. *J Pers Med.* 26 oct 2021;11(11):1095.
47. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* 20 mai 2023;401(10389):1655-68.
48. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2133-41.

Nom, prénom du candidat : MELCHIOR Caroline

CONCLUSIONS

Contexte. Le traitement standard de première intention des cancers œsogastriques avancés/métastatiques, HER2-négatif reposait sur une combinaison de chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile/platine, avec une survie globale médiane inférieure à un an. Ce standard a été modifié par l'introduction des inhibiteurs de PD-1 en combinaison avec la chimiothérapie, montrant des bénéfices en termes de survie globale, de survie sans progression et de taux de réponse global par rapport à la chimiothérapie seule. Plusieurs études randomisées de phase III ont évalué différents inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI), entraînant l'approbation de diverses thérapeutiques. En Europe, le Nivolumab a été le premier inhibiteur de PD-1 remboursé, basé sur les résultats de l'étude Checkmate 649.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, dans six centres anticancéreux du réseau UNICANCER, incluant des patients diagnostiqués d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'œsophage, métastatiques avec un CPS-PD-L1 ≥ 5 , traités en première ligne par Nivolumab + chimiothérapie, entre le 1er janvier 2022 et le 31 juin 2023. Notre critère d'évaluation principal était la survie globale (SG), et les critères secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP), la description des traitements de seconde ligne, la survie sans progression 2 (SSP2) (définie comme la durée du traitement de seconde ligne jusqu'à progression tumorale) ainsi que la tolérance du traitement.

Résultats. Soixante-seize patients ont été identifiés comme ayant reçu une ou plusieurs doses

de Nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie entre janvier 2022 et juin 2023. Avec une durée médiane de suivi de 23,5 mois [IC à 95% : 21,1-27], la médiane de SG était de 12,7 mois [IC à 95% : 9,4-17,0] et médiane de SSP de 6,4 mois [IC à 95% : 4,8-8,8]. D'autres résultats ont montré une amélioration significative de la SG et de la SSP chez les patients avec des tumeurs dMMR/MSI (N=11). Dans ce sous-groupe, la médiane de SG était de 24,5 mois (HR 0,35 [IC à 95% : 0,14–0,88]), et la médiane de SSP était de 17 mois (HR 0,29 [IC à 95% : 0,12–0,67]). Avec la limite d'une petite cohorte de patients, le FOLFIRI semble être l'option de traitement de seconde ligne la plus favorable, démontrant une médiane de SSP2 de 2,9 mois contre 1,9 mois avec Paclitaxel (HR 0,41 [IC à 95% : 0,11–1,02]). Les effets indésirables les plus fréquents de la combinaison Nivolumab + chimiothérapie étaient l'asthénie, la neuropathie périphérique, les nausées, les diarrhées, l'anémie et la neutropénie. Les effets indésirables grade 3-4 liés à la combinaison sont survenus chez 21% des patients et 2 décès liés à l'immunothérapie ont été rapportés.

Conclusion. Nos données en situation réelle semblent cohérentes avec les résultats de l'essai randomisé de phase III CheckMate 649. Les patients avec des profils dMMR/MSI semblent avoir un bénéfice significatif de l'ajout de l'immunothérapie. Nous n'avons pas identifié de nouveaux critères permettant d'affiner les indications d'immunothérapie ou de mieux cibler les populations qui en tireraient le plus grand bénéfice.

Le Président de jury,
Nom, Prénom YOU, Benoit
Médecine
Signature

Benoit YOU

VU,
Le Doyen de la Faculté de
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux


Professeur Philippe PAPAREL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 26/02/2025

MELCHIOR Caroline

Étude en vie réelle de l'ajout du Nivolumab à la chimiothérapie dans les adénocarcinomes œsogastriques avancés/métastatique, HER2-négatifs.

Thèse d'Oncologie médicale : Lyon 2025 ; n°68

Résumé :

Contexte. Le traitement standard de première intention des cancers œsogastriques avancés/métastatiques, HER2-négatif reposait sur une association de chimiothérapie (CT) à base de 5-fluoro-uracile/platine, avec une survie globale médiane < 1 an. Ce standard a été modifié par l'introduction des inhibiteurs de PD-L1 en combinaison avec la CT, montrant des bénéfices en termes de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse global par rapport à la CT seule. En Europe, le Nivolumab a été le premier inhibiteur de PD-L1 remboursé, basé sur les résultats de l'étude Checkmate 649.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, observationnelle dans six centres anticancéreux du réseau UNICANCER, incluant des patients diagnostiqués d'adénocarcinomes œsogastriques, métastatiques avec CPS ≥ 5 , traités en première ligne par Nivolumab + CT, entre le 1er janvier 2022 et le 31 juin 2023. Notre critère d'évaluation principal était SG, et les critères secondaires comprenaient la SSP, la taux de réponse objective, la SSP2 ainsi que le profil de tolérance du traitement.

Résultats. Soixante-seize patients ont été identifiés comme ayant reçu une ou plusieurs doses de Nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie entre janvier 2022 et juin 2023. Avec une durée médiane de suivi de 23,5 mois [IC à 95% : 21,1-27], la médiane de SG était de 12,7 mois [IC à 95% : 9,4-17,0] et médiane de SSP de 6,4 mois [IC à 95% : 4,8-8,8]. D'autres résultats ont montré une amélioration significative de la SG et de la SSP chez les patients avec des tumeurs dMMR/MSI (N=11). Dans ce sous-groupe, la médiane de SG était de 24,5 mois (HR 0,35 [IC à 95% : 0,14-0,88]), et la médiane de SSP était de 17 mois (HR 0,29 [IC à 95% : 0,12-0,67]). Avec la limite d'une petite cohorte de patients, le FOLFIRI semble être l'option de traitement de seconde ligne la plus favorable, démontrant une médiane de SSP2 de 2,9 mois contre 1,9 mois avec Paclitaxel (HR 0,41 [IC à 95% : 0,11-1,02]). Les effets indésirables les plus fréquents de la combinaison Nivolumab + chimiothérapie étaient l'asthénie, la neuropathie périphérique, les nausées, les diarrhées, l'anémie et la neutropénie. Les effets indésirables grade 3-4 liés à la combinaison sont survenus chez 25% des patients et 2 décès liés à l'immunothérapie ont été rapportés.

Conclusion. Nos données de vie réelle semblent cohérentes avec les résultats de l'essai randomisé de phase III CheckMate 649. Les patients avec des profils dMMR/MSI semblent tirer un bénéfice significatif de l'ajout de l'immunothérapie. Nous n'avons pas identifié de nouveaux critères permettant d'affiner les indications d'immunothérapie ou de mieux cibler les populations qui en tireraient le plus grand bénéfice.

Mots clés : Cancer œsogastrique, Immunothérapie, dMMR/MSI

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Benoit YOU
Membres : Monsieur le Professeur BLAY Jean Yves
Monsieur le Professeur WALTER Thomas
Madame la Docteur COUTZAC Clélia
Madame la Docteur DE LA FOUCHARDIERE Christelle

DATE DE SOUTENANCE : 18 avril 2025