



**JOURNÉE CANCÉROLOGIE
CANCERS OESO-GASTRIQUES
MERCREDI 17 AVRIL 2024 - 9H00 17H30**

PRÉSIDENTE : OLIVIER JARDE
ORGANISATEURS : PHILIPPE DE MESTIER, HUBERT JOHANET
MODÉRATEURS : THIERRY ANDRÉ (PARIS), PHILIPPE DE MESTIER (PARIS)

- **Pr Philippe de MESTIER du BOURG (Paris)** Chirurgie viscérale et digestive, membre du conseil d'administration de l'Académie Nationale de Chirurgie

Introduction de la journée de cancérologie

La survie des Cancers Epidermoïdes de l'œsophage ne dépasse guère 20% à 5 ans, tous stades confondus. Ils se distinguent par leur biologie et leur spécificité des cancers glandulaires sur œsophage de Barrett. Ceux-ci tendent à être plus fréquents que les épidermoïdes, en lien avec l'obésité et un RGO.

Les lésions superficielles (10%) de bien meilleur pronostic (survie à 5 ans estimée à 90%), étant dépistées le plus souvent de façon fortuite. Leur résection par voie endoscopique est en train de devenir la règle, la chirurgie n'intervenant alors que pour les résections incomplètes.

Les Adénocarcinomes Gastriques représentent la 4^{ème} cause de décès par cancer, avec une survie de 45% à 5 ans tous stades confondus. On note une stabilisation de ce cancer par un meilleur contrôle des facteurs de risques, notamment l'éradication de l'hélicobacter pylori. Néanmoins seuls 7% sont dépistés au stade superficiels et 5% réséqués par voie endoscopique.

L'approche thérapeutique de ces tumeurs s'est vue révolutionnée par l'avènement de l'immunothérapie. Cette nouvelle approche est liée à la découverte de Bio marqueurs.

Ceux-ci sont principalement :

- HER 2, surexprimé dans 20 % des cancers gastriques et 30% des cancers de la jonction oeso gastriques, permettant une thérapie ciblée.
- le Statut MisMatch Repair (MMR) soit la réparation des mésappariements de l'ADN dont le déficit associé au Phénotype MSI (10%) induit des tumeurs fortement immunogènes. Les cellules cancéreuses expriment des protéines inhibitrices (check points immunitaires) entre autres de type PD 1, pouvant être bloquées par immunothérapie (ICI), restaurant une immunité anti cancer effective.
- le Statut PD L1, peut être évalué par un score CPS (nb de cellules PD-L1 tumorales et immunes / nb cellules tumorales viables X 100).

Plusieurs études montrent désormais que la réponse à l'immunothérapie par ICI en néo adjuvant, chez les patients MSI, entraîne une réponse pathologique majeure voire complète tant pour les tumeurs localisées que métastatiques, ouvrant la voie à une abstention opératoire pour ces patients et éventuellement une stratégie « watch and wait ». Par ailleurs l'immunothérapie associée à une chimiothérapie réduit le risque de décès chez les patients porteurs d'un cancer avancé oeso-gastrique.



JOURNÉE CANCÉROLOGIE : CANCERS OESO-GASTRIQUES

- **Pr Thierry ANDRÉ** (Saint Antoine – Paris)

Chef du service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP

Inhibiteurs de check point immunitaires (ICIs) dans adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique (JOG) avec instabilité des microsatellite (MSI)

Les ICIs améliorent en association avec une chimiothérapie d'environ 3 mois la survie globale des patients avec adénocarcinome de la JOG ou de l'estomac métastatique, en cas d'augmentation du score CPS (combined positive score). Il existe un autre facteur prédictif de l'efficacité des ICIs dans ce cancer : l'existence d'une instabilité des microsatellites (10% des formes localisées et 5% des formes métastatiques). En effet, comme dans le cancer colo-rectal, en cas de tumeur MSI, l'efficacité des ICI est importante. Dans ce cancer, les études n'ont pas été conduites sur une population sélectionnée MSI, et ont montré dans les analyses de sous-groupe une efficacité majeure des ICI, insuffisante pour obtenir des autorisations de mise sur le marché dans indication MSI. En situation néoadjuvante, deux études pilotes de phase 2, évaluant les ICI, ont montré des taux de réponse complète histologique de 60%, ouvrant la porte d'études dont le but est la conversion d'organe.

- **Dr Florence RENAUD** (La Pitié – Paris)

Anatomopathologie des cancers de l'œsophage et de l'estomac
Biomarqueurs indispensables en 2024

Les cancers de l'œsophage et de l'estomac sont des cancers particulièrement hétérogènes. L'anatomie pathologique a un rôle important dans la prise en charge de ces cancers : rôle diagnostique par l'examen des prélèvements biopsiques, et pièces opératoires, rôle pronostique voire prédictif de réponse aux traitements par l'analyse moléculaire. De nouveaux traitements sont proposés, ce qui a accru considérablement le besoin de recherche de biomarqueurs sur ces cancers. Cet exposé précisera l'approche diagnostique morphologique des adénocarcinomes (pièges diagnostiques, sous-types histologiques, hétérogénéité intra-tumorale), et place majeure des biomarqueurs moléculaires (HER2, PD-L1, dMMR/MSI) et abordera les spécificités du diagnostic en contexte héréditaire. Les objectifs de cette session sont :

1. Illustrer sur les différentes classifications anatomo-pathologiques et leurs correspondances ;
2. expliquer la problématique de la définition des cancers diffus / carcinomes à cellules peu cohésives ;
3. détailler les biomarqueurs indispensables en 2024 et les méthodes pour les évaluer.

- **Pr Gabriel RAHMI** (HEGP –Paris)

Service d'hépatogastroentérologie et Endoscopie Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP

Traitements endoscopiques curatifs et palliatifs des cancers de l'œsophage et de l'estomac.
Oesophage de Barrett (EBO) suivi et prise en charge

L'endoscopie digestive interventionnelle permet de traiter les lésions cancéreuses ou précancéreuses de l'œsophage et de l'estomac de façon mini invasive, c'est à dire en préservant l'intégrité et la fonction de l'organe. Les techniques de résection comme la dissection sous muqueuse permettent de traiter des tumeurs étendues et de façon carcinologique. L'œsophage de Barrett est une complication du reflux gastro œsophagien. C'est un exemple de lésion précancéreuse de l'œsophage qu'il faut surveiller et traiter par voie endoscopique lorsqu'il apparaît une dysplasie ou un adénocarcinome superficiel. La prise en charge endoscopique palliative des cancers de l'œsophage et de l'estomac consiste à rétablir la continuité digestive en raison d'une sténosénéoplasique. La pose d'une prothèse métallique expansible est la technique de choix pour permettre la réalimentation orale et améliorer significativement la qualité de vie des patients. Pr Gabriel Rahmi Service d'hépatogastroentérologie et Endoscopie Hôpital Européen Georges Pompidou APHP. Centre – Université Paris Cité



JOURNÉE CANCÉROLOGIE : CANCERS OESO-GASTRIQUES

- **Pr Aziz ZAANAN (HEGP - Paris)**

Traitement des cancers localisés de l'œsophage et de l'estomac ; cas particulier des tumeurs de la jonction œsogastrique
Traitement des cancers localisés de l'œsophage et de l'estomac, et cas particulier des tumeurs de la jonction œsogastrique

Les cancers œsogastriques sont l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde. La chirurgie constitue le traitement de référence à visée curative pour les formes localisées résecables. Cependant, le risque de récurrence tumorale après chirurgie reste élevé, motivant ainsi l'administration de traitement complémentaire. Pour les cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique (JOG), le traitement standard est la radio-chimiothérapie (RCT) pré-opératoire selon le schéma CROSS (carboplatine+paclitaxel+41Gy), suivi d'une immunothérapie (nivolumab) post-opératoire pendant un an en cas de résidu tumoral persistant sur la pièce opératoire. Des études évaluent actuellement l'intérêt d'une stratégie de conservation d'organe en cas de réponse clinique complète à la RCT. Pour les adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction œsogastrique, la chimiothérapie péri-opératoire par FLOT (5FU+oxaliplatine+docetaxel) est le standard thérapeutique pour toutes les tumeurs > cT1 et/ou N+. Les thérapies ciblées anti-HER2 ou anti-angiogénique en combinaison avec la chimiothérapie péri-opératoire n'ont pas permis d'améliorer la survie des patients. Les études évaluant l'intérêt de rajouter de l'immunothérapie à la chimiothérapie péri-opératoire ont montré une amélioration de la réponse histologique complète, et les résultats de survie sont en attente. Pour les 10-20% des patients présentant une tumeur avec instabilité des microsatellites (MSI), des études préliminaires évaluant l'immunothérapie péri-opératoire ou pré-opératoire ont montré des résultats très prometteurs avec **60% des réponses histologiques complètes**. Pour ces tumeurs MSI, des études de phase II sont en cours pour évaluer l'intérêt d'une stratégie de conservation d'organe en cas de réponse clinique complète.

- **Pr Guillaume PIESSEN (Lille)**, MD, PhD Univ. Lille, CNRS, Inserm, Chu Lille

Quelle place pour la préservation d'organe dans le cancer de l'œsophage en 2024 ?

La préservation d'organe dans le cancer de l'œsophage est en pleine mutation actuellement. Cette approche intégrée nécessite une collaboration étroite entre les chirurgiens, les oncologues, les radiologues et les nucléaristes pour offrir un traitement personnalisé et optimal à chaque patient. Si elle constitue une des options recommandées en cas de carcinome épidermoïde localement avancée de l'œsophage, sa place en cas d'adénocarcinome localement avancée de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique reste à préciser, notamment dans le contexte récent de l'irruption de l'immunothérapie adjuvante. La prise en compte des caractéristiques du patient (opérabilité, patient reported outcomes) et de la tumeur (type histologique et moléculaire, résecabilité) et l'utilisation de nouveaux outils d'évaluation de la réponse au traitement permettra de mieux préciser les contours de cette stratégie novatrice dans les prochaines années. Guillaume Piessen^{1,2} MD, PhD and Julie Veziant^{1,2} MD, PhD Univ. Lille, CNRS, Inserm, Chu Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER – Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

- **Dr Juliette PALLE (Beaujon - Clichy)**

Cancers oesogastriques avancés : avancées récentes de la chimiothérapie, des thérapies ciblées et de de l'immunothérapie

Depuis les années 2020, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été validées et de réels changements de pratiques se sont imposés dans la prise en charge des adénocarcinomes œsogastriques avancés. La chimiothérapie par trifluridine-tipiracil est une option thérapeutique à partir de la troisième ligne depuis 2018. Plus récemment, la tri- chimiothérapie par TFOX est devenue un standard en 1ère ligne pour les patients en bon état général. Pour les adénocarcinomes surexprimant HER2, le Trastuzumab-deruxtecan a désormais l'AMM à partir de la 2ème ligne et est actuellement remboursée à partir de la 3ème ligne. Deux essais de phase III ont récemment démontré l'intérêt du Zolbetuximab associé à la chimiothérapie de première ligne pour les adénocarcinomes surexprimant la Claudine 18.2. Enfin, l'immunothérapie par anti-PD1 associée à la chimiothérapie de première ligne est devenue le traitement de référence pour les cancers œsogastriques surexprimant PD-L1, témoignant des avancées significatives dans la lutte contre cette maladie complexe.