

À propos des autrices



Nathalie Baudoux, M.D.

La D^{re} Baudoux est actuellement boursière et instructrice clinique en oncologie digestive au Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM). Elle a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Tours (en France) et a ensuite effectué une résidence en médecine interne et en oncologie médicale en Suisse.

Affiliation de l'autrice : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc



Francine Aubin, M.D., FRCPC

La D^{re} Francine Aubin a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Montréal en 2002. Elle a effectué ses résidences en médecine interne, en hématologie et en oncologie médicale dans le même établissement. Elle est certifiée dans ces trois spécialités par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. Elle s'est spécialisée en oncologie gastro-intestinale lors de son stage postdoctoral à la *BC Cancer Agency* à Vancouver en 2009 et 2010. La D^{re} Aubin travaille comme hématologue et oncologue depuis 2010 au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Sa pratique est principalement dédiée au traitement des tumeurs malignes gastro-intestinales. Elle est activement impliquée dans la recherche clinique et contribue à plusieurs études de phases I, II et III. En tant que professeure agrégée de clinique à l'Université de Montréal, elle a un engagement marqué dans l'éducation. Elle est directrice associée du comité du programme d'oncologie médicale de l'Université de Montréal. Elle est également responsable du programme de stages de perfectionnement (fellowship) en oncologie médicale au CHUM.

Affiliation de l'autrice : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc

Le rôle des biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts

Nathalie Baudoux, M.D.
Francine Aubin, M.D., FRCPC

Les cancers digestifs hauts incluent les cancers de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne et de l'estomac. Ils représentent ensemble la deuxième cause de mortalité liée au cancer dans le monde chez l'homme et la femme, avec environ 1 100 000 de décès en 2022. La maladie est généralement diagnostiquée à un stade avancé et incurable, et le traitement par chimiothérapie conventionnelle est associé à un mauvais pronostic. Des progrès ont été réalisés dans le développement de nouvelles thérapies, notamment l'immunothérapie et les thérapies ciblées. L'identification de biomarqueurs a élargi les options de traitement et guide le choix du traitement. Cet article passera en revue la biologie moléculaire des cancers gastro-intestinaux, qui fait l'objet de recherches de plus en plus nombreuses, et les agents ciblant les biomarqueurs, qui représentent un paysage en constante évolution dans les cancers digestifs hauts.

Introduction

Les cancers digestifs hauts désignent généralement les tumeurs malignes de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) et de l'estomac. D'un point de vue histologique, les cancers de la JGO et de l'estomac sont généralement des adénocarcinomes, tandis que les carcinomes épidermoïdes sont le plus souvent localisés dans les parties supérieure et moyenne de l'œsophage. En 2023 au Canada, les cancers gastrique et de l'œsophage représentaient ensemble le 12^e cancer le plus fréquent en termes d'incidence avec 6 800 nouveaux cas, et le 6^e en termes de mortalité avec 4 400 décès¹. Entre 2010 et 2019, une cohorte d'étude du programme *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* du *National Cancer Institute (NCI)* a montré une augmentation de l'incidence des cancers de l'œsophage chez les jeunes². Le plus souvent, les cancers digestifs hauts sont détectés à un stade avancé pour lequel un traitement à visée curative n'est pas possible. Au fil des ans, des progrès ont été réalisés dans les schémas de chimiothérapie pour ces types de cancers. Néanmoins, le pronostic reste sombre et une minorité de patients survivront plus de cinq ans. Plus récemment, de nouvelles thérapies prometteuses ont été développées, notamment l'immunothérapie et les thérapies ciblées. L'ajout de ces thérapies à la chimiothérapie a amélioré les résultats pour certains patients atteints de cancers

gastro-intestinaux (GI) hauts. L'identification de biomarqueurs a élargi les options de traitement et est importante pour guider le choix du traitement. Une classification moléculaire a également émergé de l'analyse moléculaire et génomique du cancer gastrique, comme l'a rapporté *The Cancer Genome Atlas (TCGA)*. Les adénocarcinomes gastriques peuvent être classés en quatre sous-types : les tumeurs positives au virus d'Epstein-Barr (VEB), les tumeurs avec instabilité microsatellitaire, les tumeurs à génome stable et les tumeurs présentant une instabilité chromosomique. L'identification de ces sous-types moléculaires et d'autres biomarqueurs a permis de mieux comprendre la maladie et de développer de nouvelles thérapies ciblées³. Dans cet article, nous discuterons du rôle des principaux biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts.

Évaluation des biomarqueurs

Le groupe de travail d'experts multidisciplinaire pancanadien recommande l'analyse (test réflexe) du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2), de réparation des mésappariements (MMR) et/ou de l'instabilité microsatellitaire (MSI), de l'isoforme 2 de la claudine 18 (CLDN 18.2) et du ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1) chez tous les patients au moment du diagnostic d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO⁴.

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode efficace et peu coûteuse qui utilise des anticorps pour détecter et localiser des antigènes ou des protéines spécifiques dans les cellules ou sur la membrane cellulaire. L'IHC est utile pour l'évaluation de biomarqueurs prédictifs et/ou pronostiques, tels que la surexpression d'un récepteur transmembranaire impliqué dans l'activation de voies de signalisation, comme le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (de l'anglais HER2, *human epidermal growth factor 2*) et le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (de l'anglais FGFR, *fibroblast growth factor receptor*). L'IHC est également utilisée pour déterminer le niveau d'expression de l'isoforme 2 de la claudine 18 (CLDN 18.2), une protéine des jonctions serrées appartenant à la famille des claudines. Le ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1) est une protéine de surface cellulaire qui joue un rôle essentiel dans la fonction des points de contrôle immunitaires; il peut également être évalué par IHC, tout comme la perte d'expression de la protéine du système de réparation des mésappariements (de l'anglais MMR, *mismatch repair*), également appelé MMR défectueux (de l'anglais dMMR, *mismatch repair deficiency*).

L'IHC est également la principale méthode utilisée pour l'évaluation des biomarqueurs dans l'adénocarcinome gastrique ou de la JGO, de préférence sur des échantillons de tumeurs primaires comme cela est fait dans les essais cliniques. Dans certains cas, des analyses moléculaires doivent être effectuées pour clarifier les résultats de l'IHC. Par exemple, lorsque la surexpression de protéines est équivoque, comme une IHC2+ pour le HER2, l'amplification du gène *HER2/neu* doit être évaluée par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). En ce qui concerne la détermination du statut MMR, certains cas d'hétérogénéité de la coloration nucléaire au sein de la tumeur peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie par réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour détecter l'instabilité microsatellitaire (MSI, *microsatellite instability*)⁵. Le séquençage de nouvelle génération (SNG) dans le cancer gastrique et œsophagien n'est pas recommandé dans la pratique clinique standard, car aucune mutation « actionnable » n'a encore été identifiée.

L'expression des biomarqueurs dans les cancers gastrique et de l'œsophage est hétérogène. Des variations peuvent être observées au sein de la tumeur primaire ou entre

les sites primaires et métastatiques, ainsi qu'une hétérogénéité au fil du temps, due à la progression naturelle de la tumeur ou à son évolution sous traitement⁶.

La mise en application des analyses de biomarqueurs prédictifs chez tous ces patients (test réflexe) reste un défi, car elle nécessite des ressources suffisantes en personnel de laboratoire et en pathologistes ; une collaboration multidisciplinaire impliquant des pathologistes est essentielle.

Biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts (Tableau 1)

HER2

Le HER2 - codé par le gène *ERBB2* (également appelé *HER2/neu*) - a été le premier biomarqueur introduit dans la pratique clinique courante pour les adénocarcinomes gastrique et de la JGO. Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui est doté d'une activité tyrosine kinase intracellulaire, associée à la croissance et au développement. Deux mécanismes importants peuvent conduire à l'oncogenèse : la mutation ou l'amplification d'*ERBB2*, cette dernière étant généralement corrélée à la surexpression de HER2. Dans les adénocarcinomes gastrique et de la JGO, seule l'amplification ou la surexpression de HER2 est un biomarqueur prédictif des thérapies ciblant HER2, et est présente dans 10 à 20 % des cancers gastriques et dans 30 % des cancers de la JGO, avec une hétérogénéité intratumorale⁷. L'essai randomisé de phase 3 TOGA a établi l'association du trastuzumab (un anticorps monoclonal humanisé anti-HER2) et de la chimiothérapie comme nouveau traitement standard en 1^{re} intention d'un cancer gastrique ou de la JGO HER2 positif de stade avancé. En effet, l'étude a montré un gain statistiquement significatif de survie globale (SG) par rapport à la chimiothérapie seule (13,8 contre 11,1 mois)⁸. Plus récemment, l'essai randomisé de phase III KEYNOTE-811 a démontré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) (10 mois contre 8,1 mois) et de la SG (20 mois contre 16,8 mois), avec l'ajout du pembrolizumab (un inhibiteur dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 [PD-1]), au trastuzumab plus chimiothérapie, dans le traitement de 1^{re} intention d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif avancé,

avec un score combiné positif (SCP, de l'anglais *combine positive score*, CPS) d'expression du PD-L1 de 1⁹. Dans l'essai randomisé de phase 2 DESTINY-Gastric0 chez des patients recevant un traitement ultérieur par trastuzumab déruxécane (incluant des patients déjà traités par trastuzumab) a montré une amélioration significative du taux de réponse objective (TRO) (51 % contre 14 %) et de la SG (12,5 contre 8,4 mois) par rapport à une chimiothérapie au choix du médecin¹⁰. La perte d'expression de HER2 après l'échec d'une chimiothérapie à base de trastuzumab étant désormais bien décrite, il est recommandé d'envisager une biopsie lors de la progression pour évaluer les changements dans l'expression de HER2.

Contrairement au cancer du sein, le double blocage de HER2 par le trastuzumab et le pertuzumab (un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la dimérisation de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille HER2) n'est pas efficace dans le cancer gastrique ou de la JGO HER2 positif, ni à un stade avancé, comme l'a montré l'essai négatif JACOB¹¹, ni en contexte périopératoire lorsque ces 2 molécules sont associées à la chimiothérapie FLOT (fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine et docétaxel), selon les résultats de l'essai INNOVATION¹².

PD-L1

On rapporte une expression élevée du PD-L1 dans 40 à 65 % des cancers de la JGO⁹. Deux méthodes de notation des données d'IHC sont utilisées pour évaluer l'expression de PD-L1 dans différents types de cancer. Le SCP évalue le nombre de cellules PD-L1 marquées (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) sur le nombre total de cellules tumorales viables. De son côté, le score de proportion tumorale (SPT) évalue le pourcentage de cellules tumorales PD-L1 positives viables. Le PD-L1 est bien connu pour son hétérogénéité dans la tumeur et le microenvironnement tumoral, et son expression peut varier entre le site primaire et les métastases, ainsi qu'avant et après le traitement¹³. Le SCP est utilisé dans l'adénocarcinome gastrique et de la JGO, et un score positif prédit la réponse à l'immunothérapie^{14,15}. Dans l'essai de phase 3 CheckMate 649, les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO non résécable ou métastatique ont été randomisés pour recevoir le nivolumab associé à une chimiothérapie (soit FOLFOX [acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine],

soit CAPOX [capécitabine et oxaliplatine]) ou une chimiothérapie seule. Une amélioration de la SG a été démontrée pour l'ensemble de la population, mais cet effet était dû au sous-groupe exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 5 (14,4 contre 11,1 mois)¹⁶. L'analyse du sous-groupe de l'efficacité basée sur l'expression de PD-L1 dans cette étude a montré un bénéfice limité de SG pour le sous-groupe exprimant le PD-L1 avec un SCP < 5 . Dans l'essai KEYNOTE-859, qui incluait une population similaire, le pembrolizumab associé à la chimiothérapie a démontré un bénéfice significatif de SG par rapport à la chimiothérapie seule, en particulier dans la population avec un SCP ≥ 10 (15,7 contre 11,8 mois)¹⁷. L'association de l'immunothérapie et de la chimiothérapie est désormais un traitement standard pour les patients admissibles atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO exprimant le PD-L1 avec un SCP positif, pour lesquels un bénéfice est principalement démontré chez ceux ayant un SCP ≥ 5 ^{18,19}.

Les traitements pour le carcinome épidermoïde (CE) de l'œsophage de stade avancé ou métastatique sont également guidés par l'expression du PD-L1, qui est généralement plus élevée que dans les adénocarcinomes gastriques et de la JGO. L'essai de phase 3 CheckMate 648 a randomisé des patients atteints d'un carcinome épidermoïde non traité, non résécable ou métastatique pour recevoir soit l'ipilimumab plus le nivolumab, soit le nivolumab plus la chimiothérapie, soit la chimiothérapie seule. Les deux traitements d'association ont permis d'obtenir une meilleure SG par rapport à la chimiothérapie seule, dans toutes les populations randomisées. Cependant, les patients présentant une expression du PD-L1 avec un SPT ≥ 1 semblaient en bénéficier davantage²⁰. Dans le même contexte, l'essai de phase 3 KEYNOTE-590 a démontré un gain de SG et de SSP pour le pembrolizumab plus chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage, en particulier dans le sous-groupe avec un SCP ≥ 10 ²¹.

Il a été démontré que les tumeurs positives au VEB présentent généralement des niveaux élevés d'expression de PD-L1, ce qui peut expliquer en partie la bonne réponse à l'immunothérapie dans ce sous-type de tumeur²². Bien qu'intéressantes, des données plus solides sont nécessaires avant de recommander un dépistage de routine du VEB par hybridation in situ de l'ARN codé par le virus d'Epstein-Barr (EBER ISH) dans la pratique clinique.

	Prévalence	Analyses	Traitement	Bénéfice (paramètre d'évaluation principal en gras)	Essai / [référence]
HER-2	Gastrique : 10 à 20 % JGO : 30 %	IHC Si 2+ : FISH	Trastuzumab + chimiothérapie vs placebo + chimiothérapie PD-L1 SCP ³ 1 : Trastuzumab + chimiothérapie + pembrolizumab vs trastuzumab + chimiothérapie + placebo	SGm : 13,8 vs 11,1 mois, (p = 0,0046) SSPm : 10,0 vs 8,1 mois, (p = 0,0002) SGm : 20,0 vs 16,8 mois, (p = 0,004)	TOGA ⁸ KEYNOTE-811 ⁹
PD-L1	40 à 65 % CE > AC	IHC	<u>AC</u> Nivolumab + chimiothérapie* vs chimiothérapie* Pembrolizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie*	<u>SCP ≥ 5 :</u> SGm : 14,4 vs 11,1 mois, [RRI : 0,7; IC à 95 % : 0,61 à 0,81] SSPm : 13 vs 8 mois, [RRI : 0,7; IC à 95 % : 0,6 à 0,81] <u>PD-L1 SCP ≥ 10 :</u> SGm : 15,7 vs 11,8 mois, [RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,53 à 0,79] SSPm : 8,1 vs 5,6 mois, [RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,51 à 0,76]	CheckMate-649 ¹⁶ KEYNOTE-859 ¹⁷
			<u>CE</u> Pembrolizumab + cisplatine-5FU vs cisplatine-5FU Nivolumab + FOLFOX vs FOLFOX Ipilimumab-nivolumab vs FOLFOX	<u>PD-L1 SCP ≥ 10 :</u> SGm : 13,9 vs 8,8 mois, (p < 0,0001) SSPm : 7,5 vs 5,5 mois, (p < 0,0001) <u>PD-L1 SPT ≥ 1 :</u> SGm : 15,4 vs 9,1 mois, (p < 0,001) SSPm : 6,9 vs 4,4 mois, (p = 0,002) SGm : 13,7 vs 9,1 mois, (p = 0,001) SSPm : 4,0 vs 4,4 mois, (p = 0,9)	KEYNOTE-590 ²¹ (CE : 73,5 %, AC : 26,5 %; JGO + œsophage) CheckMate648** ²⁰

	Prévalence	Analyses	Traitement	Bénéfice (paramètre d'évaluation principal en gras)	Essai / [référence]
dMMR	10 %	IHC - si hétérogénéité dans la coloration nucléaire : PCR pour évaluation du statut MSI	Avancé/métastatique : Ipilimumab-nivolumab vs chimiothérapie* Nivolumab + chimiothérapie* vs chimiothérapie* Pembrolizumab vs chimiothérapie (cisplatine + 5FU ou capécitabine) Stade précoce : Ipilimumab + nivolumab / chirurgie / nivolumab	SGm : NA vs 10 mois TRO : 70 vs 57 % SGm : 38,7 vs 12,3 mois TRO : 55 vs 39 % PD-L1 SCP ≥ 1 SGm : NA vs 8,5 mois PD-L1 SCP ≥ 10 SGm : NA vs 13,6 mois 59 % : RPC 3 patients : RCc, sans chirurgie	CheckMate-649 ¹⁶ (sous-groupe : 44 patients) KEYNOTE-062 ²⁶ NEONIPINIGA ²⁵ (Phase 2, 32 patients)
CLDN 18.2	30 à 40 %	IHC	Zolbétuximab + FOLFOX vs placebo + FOLFOX Zolbétuximab + CAPOX vs placebo + CAPOX	SSPm : 11 vs 8,9 mois, ($p = 0,0024$) SGm : 18,2 vs 15,6 mois, ($p = 0,0075$) SSPm : 8,2 vs 6,8 mois, ($p = 0,0007$) SGm : 14,4 vs 12,2 mois, ($p = 0,118$)	Spotlight ²⁹ GLOW ³⁰
FGFR2b NON APPROUVÉ AU CANADA	5 à 10 %	IHC	Bémarituzumab + FOLFOX vs placebo + FOLFOX	SSPm : 9,5 vs 7,4 mois, ($p = 0,073$) SGm : 19,2 vs 13,5 mois [RRI : 0,77; IC à 95 % : 0,52 à 1,14]	FIGHT ³¹

Tableau 1. Prévalence, analyses et traitements basés sur les biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts (tumeurs dMMR : stades avancés et précoces); avec l'aimable autorisation de Nathalie Baudoux, M.D. et Francine Aubin, M.D., FRCPC.

* FOLFOX ou CAPOX

** Essai clinique à devis ouvert

Abréviations : 5FU : 5-fluorouracile, **AC** : adénocarcinome, **CAPOX** : capécitabine et oxaliplatine, **CE** : carcinome épidermoïde, **CLDN 18.2** : claudine 18.2,

dMMR : mismatch repair deficiency (déficit du système de réparation des mésappariements), **FGFR2b** : fibroblast growth factor receptor 2b, **FISH** : fluorescence in situ hybridization (hybridation in situ en fluorescence), **FOLFOX** : acide folinique, fluorouracile, oxaliplatine, **GI** : gastro-intestinal, **HER2** : human epidermal growth factor receptor-2 (récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain), **IC** : intervalle de confiance, **IHC** : immunohistochimie,

JGO : jonction gastro-œsophagienne, **MMR** : mismatch repair (système de réparation des mésappariements), **MSI** : instabilité microsatellitaire, **NA** : non atteinte,

PCR : réaction en chaîne par polymérase, **PD-L1** : ligand 1 de mort cellulaire programmée, **RCc** : réponse complète clinique, **RCP** : réponse pathologique complète,

RRI : rapport des risques instantanés, **SCP** : score combiné positif, **SGm** : survie globale médiane; **SPT** : score de proportion tumorale, **SSPm** : survie sans progression médiane, **TRO** : taux de réponse objective

dMMR/MSI élevée

Le rôle du système de réparation des mésappariements (MMR) de l'ADN est principalement de reconnaître et de corriger les mésappariements de l'ADN générés lors de la réplication de l'ADN. Le dMMR (*mismatch repair deficiency*) modifie la longueur des séquences répétitives de l'ADN, ce qui entraîne une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). La perte de protéines du système MMR, telles que MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, est associée à une mutation germinale de l'un des nombreux gènes du MMR trouvés dans le syndrome de Lynch ou, le plus souvent, à une hyperméthylation du promoteur *MLH1* dans les tumeurs sporadiques. Environ 10 % des adénocarcinomes gastrique et de la jonction gastro-œsophagienne sont de phénotype dMMR/MSI-H, et l'incidence augmente chez les patients de plus de 85 ans²³. Le statut MMR a un impact pronostique et thérapeutique sur les cancers digestifs hauts, tant aux stades localisés qu'aux stades avancés. En effet, une méta-analyse a montré que les patients diagnostiqués avec un cancer de la JGO opérable et présentant un statut MSI-H ne bénéficient pas d'une chimiothérapie périopératoire, avec des résultats défavorables en termes de SG et de SSP²⁴. Il est cependant important de souligner que le schéma de chimiothérapie utilisé dans ces essais n'incluait pas le FLOT, qui est maintenant le traitement standard pour cette indication. L'essai de phase II NEONIPINIGA a évalué le taux de réponse pathologique complète (RPC) après la chirurgie et 12 semaines de traitement néoadjuvant par ipilimumab à 1 mg/kg (2 doses) et nivolumab à 240 mg (6 doses) chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO localement avancé résécable avec dMMR/MSI-H²⁵. Après la chirurgie, les patients ont reçu neuf doses de nivolumab en traitement adjuvant, à la décision du chercheur. Parmi les 32 patients inclus, 29 ont été opérés et 17 ont présenté une RPC. Trois patients n'ont pas été opérés en raison de réponses radiologiques et endoscopiques complètes. Un suivi supplémentaire et des données provenant d'autres études sont nécessaires pour confirmer le rôle de l'immunothérapie périopératoire adjuvante. L'étude INFINITY (NCT04817826) étudie l'association durvalumab et trémélimumab en tant que traitement néoadjuvant d'un cancer gastrique résécable ou de la JGO avec MSI-H. Aux stades avancés, les données sur l'efficacité de l'immunothérapie pour les cancers

dMMR/MSI-H sont disponibles à partir des grands essais de phase 3 précédemment évoqués. En première intention, l'essai CheckMate 649 a inclus 22 patients atteints de tumeurs dMMR/MSI-H. Pour eux, l'association ipilimumab et nivolumab a amélioré la SG par rapport à la chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,28; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,08 à 0,92)¹⁶. Enfin, une analyse exploratoire d'une étude de phase 2 (KEYNOTE-059) et de deux études de phase 3 (KEYNOTE-061, KEYNOTE-062) a indiqué de meilleurs résultats en termes de TRO, de SSP et de SG pour les patients traités par pembrolizumab seul ou par pembrolizumab associé à une chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie seule, quelle que soit la ligne de traitement dans laquelle il a été reçu²⁶.

CLDN 18.2

Les claudines (CLDN) sont une famille de protéines transmembranaires des jonctions serrées qui jouent un rôle important dans la régulation de la perméabilité tissulaire, du transport paracellulaire et de la transduction du signal. La CLDN 18.2 est une isoforme de la famille CLDN et elle est principalement exprimée dans les tissus gastriques normaux²⁷. Lors de la transformation maligne, l'altération de la polarité cellulaire et en particulier la perturbation des jonctions serrées conduisent à l'exposition de l'épitope CLDN 18.2, le rendant accessible pour des traitements ciblés tels que les anticorps monoclonaux. De 30 à 40 % des cancers gastriques métastatiques sont positifs à la CLDN 18.2²⁸. Le zolbétuximab, un anticorps monoclonal chimérique qui cible la CLDN 18.2, possède une activité antitumorale induite par la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Il a été évalué dans deux essais de phase 3 en association avec une chimiothérapie standard. La première étude, SPOTLIGHT, a inclus des patients n'ayant jamais été traités auparavant atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO non résécable ou métastatique CLDN 18.2 positif (CLDN 18.2+). Les patients ont été randomisés entre mFOLFOX6 plus zolbétuximab et mFOLFOX6 plus placebo. L'ajout du zolbétuximab au mFOLFOX6 a été associé à une amélioration statistiquement significative de la SSP (11 mois contre 8,9 mois) et de la SG (18,2 mois contre 15,6 mois)²⁹. Dans le deuxième essai, GLOW, les patients ont été randomisés afin de recevoir CAPOX plus zolbétuximab ou CAPOX plus placebo³⁰. À nouveau,

l'ajout du zolbétuximab a permis d'obtenir un gain statistiquement significatif de SSP (8,2 mois contre 6,8 mois) et de SG (14,4 mois contre 12,2 mois). Une analyse combinée de ces deux essais a confirmé un gain statistiquement significatif de SG (16,4 vs 13,7 mois) et de SSP (9,2 vs 8,2 mois)³¹. Le zolbétuximab représente un nouveau traitement de première intention pour les patients dont la tumeur est CLDN 18.2+. Le meilleur traitement standard n'est toutefois pas bien établi pour les patients présentant une expression simultanée de PD-L1 et de CLDN 18.2. De nouvelles études seront nécessaires pour déterminer le meilleur traitement pour cette sous-population.

FGFR2b

Les FGFR (de l'anglais, *fibroblast growth factor receptor*) sont une famille de récepteurs transmembranaires à tyrosine kinase impliqués dans l'activation des voies de signalisation responsables de la prolifération, de la survie, de l'angiogenèse et de la migration (métastases) des cellules. L'altération la plus courante est l'amplification de FGFR2b, qui entraîne une surexpression de la protéine FGFR2. Elle se présente dans les tumeurs pMMR (*proficient* MMR), qui sont généralement dépourvues d'expression de PD-L1 ou d'amplification de HER2³². Ce sous-type représente environ 5 à 10 % des cancers gastriques et est associé à de mauvais résultats³³. La surexpression du FGFR2, qui peut se produire sans amplification génique en cas de modifications épigénétiques, se produit dans des proportions comprises entre 30 et 60 % de tous les cancers gastriques. L'essai randomisé de phase 2 FIGHT a exploré l'efficacité et l'innocuité du bémartuzumab, un anticorps monoclonal humanisé ciblant le FGFR2b³⁴. Les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO avancé non traité, avec surexpression de FGFR2b et/ou amplification du gène *FGFR2*, ont été répartis aléatoirement afin de recevoir la combinaison mFOLFOX6 plus bémartuzumab ou mFOLFOX6 plus placebo. La thérapie combinée a montré une SSP médiane (9,5 mois contre 7,4 mois) et une SG (19,2 mois contre 13,5 mois) numériquement plus longues mais non statistiquement significatives par rapport à la chimiothérapie seule. L'efficacité était plus prononcée chez les patients présentant une surexpression de FGFR2b dans ≥ 10 % des cellules tumorales. L'étude de phase 3 FORTITUDE-102 est

en cours afin de déterminer si le bémartuzumab pourrait être une nouvelle option de traitement en association avec la chimiothérapie et l'immunothérapie.

Conclusion

Les cancers digestifs hauts représentent une maladie hétérogène qui est principalement diagnostiquée à un stade avancé et qui est associée à un mauvais pronostic avec les traitements conventionnels. L'identification de biomarqueurs a mené au développement de nouvelles thérapies. Les biomarqueurs sont également utiles pour prédire quels patients bénéficieront de l'immunothérapie. Ces biomarqueurs prédictifs sont importants pour sélectionner la meilleure approche thérapeutique pour chaque patient, permettant des stratégies de traitement personnalisées. Les patients atteints d'un adénocarcinome œsophagogastrique avancé devraient faire tester leur tumeur pour le statut MMR et l'expression de HER2, du PD-L1 et de la CLDN 18.2 au moment du diagnostic initial. L'utilité d'autres biomarqueurs émergents, tels que la surexpression de FGFR2b ou les altérations du gène MET, est actuellement étudiée dans le cadre d'essais cliniques³⁵. Il est essentiel de poursuivre les progrès de la recherche sur les biomarqueurs pour façonner le paysage des thérapies personnalisées en oncologie.

Autrice correspondante

Francine Aubin, M.D., FRCPC

Courriel : francine.aubin.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgations des liens financiers

N.B. : Aucune déclarée.

F.A. : Honoraires de consultation: Taiho Pharmaceutical, Pfizer, Merck, Bristol-Myers Squibb (Canada), Incyte Biosciences (Canada), Amgen, Astellas, AstraZeneca Canada;

Honoraires de conférencier : Taiho Pharmaceutical, Merck, Amgen, Bristol-Myers Squibb (Canada), AstraZeneca Canada, Incyte; **Subventions/Soutien à la recherche :** Bristol-Myers Squibb/Medarex, GSK, Merck, Novartis

Références

1. <https://cancer.ca/statistiques>
2. Koh B, Tan DJH, Ng CH, Fu CE, Lim WH, Zeng RW, et al. Patterns in Cancer Incidence Among People Younger Than 50 Years in the US, 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2328171. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.28171.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9. doi: 10.1038/nature13480.
4. Brezden-Masley C, Fiset PO, Cheung CC, Arnasson T, Bateman J, Borduas M, Evaristo G, Ionescu DN, Lim HJ, Sheffield BS, Soldera SV, Streukler CJ, Canadian Consensus Recommendations for Predictive Biomarker Testing in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, *Current Oncology* 2024, 31(12), 7770-7786, <https://doi.org/10.3390/curroncol31120572>
5. Zito Marino F, Amato M, Ronchi A, Panarese I, Ferraraccio F, De Vita F, et al. Microsatellite Status Detection in Gastrointestinal Cancers: PCR/NGS Is Mandatory in Negative/Patchy MMR Immunohistochemistry. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2204. doi:10.3390/cancers14092204.
6. Lee HS. Spatial and Temporal Tumor Heterogeneity in Gastric Cancer: Discordance of Predictive Biomarkers. *J Gastric Cancer*. 2025;25(1):192-209. doi: 10.5230/jgc.2025.25.e3.
7. Grillo F, Fassan M, Sarocchi F, Fiocca R, Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 14;22(26):5879-87. doi: 10.3748/wjg.v22.i26.5879.
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302.
9. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.
10. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413.
11. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Siddiqui A, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial. *Gastric Cancer*. 2023;26(1):123-131. doi: 10.1007/s10120-022-01335-4.
12. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Korean Cancer Study Group, and the Dutch Upper GI Cancer group, *J Clin Oncol*. 2023;41(16):suppl 4057. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16.
13. Zhou KI, Peterson B, Serritella A, Thomas J, Reizine N, Moya S, et al. Spatial and Temporal Heterogeneity of PD-L1 Expression and Tumor Mutational Burden in Gastroesophageal Adenocarcinoma at Baseline Diagnosis and after Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2020;26(24):6453-6463. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2085.
14. Lian J, Zhang G, Zhang Y, Liu H, Zhang J, Nan P, et al. PD-L1 and HER2 expression in gastric adenocarcinoma and their prognostic significance. *Dig Liver Dis*. 2022;54(10):1419-1427. doi: 10.1016/j.dld.2022.01.128.
15. Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2022;8(10):1456-1465. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3707.
16. 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*. 2024;42(17):2012-2020. doi: 10.1200/JCO.23.01601.
17. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2024;25(12):e626. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00650-8.
18. Formica V, Morelli C, Fornaro L, Riondino S, Rofei M, Fontana E, et al. PD-L1 threshold predict efficacy of immune checkpoint inhibition in first-line treatment of advanced gastroesophageal adenocarcinoma. A systematic review and meta-analysis of seven phase III randomized trials. *ESMO open*. 2024;9(11):103937.

19. Rajdev L, Kennedy E.B, Shah M.A. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO Guideline Q and A. *J Clin Oncol.* 2023;19(4). doi: 10.1200/OP.22.00818
20. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380.
21. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. Erratum in: *Lancet.* 2021;20;398(10314):1874. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02487-9.
22. Salnikov MY, MacNeil KM, Mymryk JS. The viral etiology of EBV-associated gastric cancers contributes to their unique pathology, clinical outcomes, treatment responses and immune landscape. *Front Immunol.* 2024;15:1358511. doi: 10.3389/fimmu.2024.1358511.
23. Polom K, Marrelli D, Roviello G, Pascale V, Voglino C, Rho H, et al. Molecular key to understand the gastric cancer biology in elderly patients-The role of microsatellite instability. *J Surg Oncol.* 2017;115(3):344-350. doi: 10.1002/jso.24513.
24. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392-3400. doi: 10.1200/JCO.19.01124.
25. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):255-265. doi: 10.1200/JCO.22.00686.
26. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncology.* 2021;7(6):895. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>.
27. Chen J, Xu Z, Hu C, Zhang S, Zi M, Yuan L, et al. Targeting CLDN18.2 in cancers of the gastrointestinal tract: New drugs and new indications. *Front Oncol.* 2023;13:1132319. doi: 10.3389/fonc.2023.1132319.
28. Klempner SJ, Janjigian YY, Wainberg ZA. Claudin18.2: who? Examining biomarker overlap and outcomes in claudin18.2-positive gastroesophageal adenocarcinomas. *ESMO Open.* 2023;8(2):100778. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100778.
29. Shitara K, Van Cutsem E, Lordick F, Enzinger PC, Ilson DH, Shah MA, et al. Final Overall Survival Results from Phase 3 SPOTLIGHT Study Evaluating Zolbetuximab + mFOLFOX6 as First-Line (1L) Treatment for Patients (Pts) with Claudin 18 Isoform 2 (CLDN18.2)+, HER2-, Locally Advanced (LA) Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (mG/GEJ) Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2024;42,(16_suppl):4036-4036. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4036.
30. 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):2133-2141. doi: 10.1038/s41591-023-02465-7.
31. Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klempner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2024;391(12):1159-1162. doi: 10.1056/NEJMc2409512.
32. Su, X., Zhan, P., Gavine, P. et al. FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: results from a large international multicentre study. *Br J Cancer.* 2015;110:967-975. doi: 10.1038/bjc.2013.802
33. Lau DK, Collin JP, Mariadason JM. Clinical Developments and Challenges in Treating FGFR2-Driven Gastric Cancer. *Biomedicines.* 2024;12(5):1117. doi: 10.3390/biomedicines12051117.
34. Wainberg ZA, Kang YK, Lee KW, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Bemarituzumab as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: final analysis of the randomized phase 2 FIGHT trial. *Gastric Cancer.* 2024;27(3):558-570. doi: 10.1007/s10120-024-01466-w.
35. Zhang Y, Shen L, Peng Z. Advances in MET tyrosine kinase inhibitors in gastric cancer. *Cancer Biol Med.* 2024;21(6):484-98. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0044.