



**HAL**  
open science

## Patients atteints d'un cancer gastrique localisé MSI/dMMR, pas de chimiothérapie mais une immunothérapie périopératoire : l'essai de phase II GERCOR NEONIPIGA vient d'être ouvert au recrutement

Romain Cohen, Thomas Pudlarz, Marie-Line Garcia-Larnicol, Dewi Vernerey,  
Xavier Dray, Léa Clavel, Marine Jary, Guillaume Piessen, Aziz Zaanan,  
Thomas Aparicio, et al.

### ► To cite this version:

Romain Cohen, Thomas Pudlarz, Marie-Line Garcia-Larnicol, Dewi Vernerey, Xavier Dray, et al.. Patients atteints d'un cancer gastrique localisé MSI/dMMR, pas de chimiothérapie mais une immunothérapie périopératoire : l'essai de phase II GERCOR NEONIPIGA vient d'être ouvert au recrutement. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107 (4), pp.438-446. 10.1016/j.bulcan.2019.11.016 . hal-02995557

**HAL Id: hal-02995557**

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02995557v1>

Submitted on 9 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Titre :** Patients atteints d'un cancer gastrique localisé MSI/dMMR, pas de chimiothérapie mais une immunothérapie péri-opératoire : l'essai de phase II GERCOR NEONIPIGA vient d'être ouvert au recrutement.

**Titre court :** Immunothérapie néo-adjuvante pour les cancers gastriques MSI

**Title:** Localized MSI/dMMR gastric cancer patients, peri-operative immunotherapy instead of chemotherapy: the GERCOR NEONIPIGA phase II study is open to recruitment.

**Auteurs :**

Romain Cohen<sup>1</sup>, Thomas Pudlarz<sup>2</sup>, Marie-Line Garcia-Larnicol<sup>3</sup>, Dewi Vernerey<sup>4,5</sup>, Xavier Dray<sup>6</sup>, Léa Clavel<sup>7</sup>, Marine Jary<sup>5,8</sup>, Guillaume Piessen<sup>9</sup>, Aziz Zaanani<sup>10</sup>, Thomas Aparicio<sup>11</sup>, Christophe Louvet<sup>12</sup>, Christophe Tournigand<sup>13</sup>, Benoist Chibaudel<sup>14</sup>, David Tougeron<sup>15</sup>, Roseline Guimbaud<sup>16</sup>, Jaafar Benouna<sup>17</sup>, Antoine Adenis<sup>18</sup>, Harry Sokol<sup>19</sup>, Christophe Borg<sup>5,7</sup>, Alex Duval<sup>20</sup>, Magali Svrcek<sup>21</sup>, Thierry André<sup>1</sup>

**Affiliations :**

1 Sorbonne Université, department of medical oncology, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, F-7512 Paris, France

2 Department of medical oncology, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, F-7512 Paris, France

3 GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie)

4 Methodology and Quality of Life Unit in Oncology, University Hospital of Besançon, F-25000, Besançon, France

5 University Bourgogne Franche-Comté, INSERM, EFS BFC, UMR1098, Interactions Hôte-Greffon-Tumeur/Ingénierie Cellulaire et Génique, F-25000, Besançon, France

6 Sorbonne Université, department of endoscopy, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, F-7512 Paris, France

7 Hôpital Privé Jean Mermoz, gastro-enterology and digestive oncology department, Lyon, France

8 Medical oncology department, CHU Jean Minjoz, 3 Boulevard Alexander Fleming,  
F-25000, Besançon, France

9 Service de chirurgie digestive et oncologique, Hôpital Claude Huriez, F-59000 Lille,  
France

10 Sorbonne Paris Cité, Paris Descartes University, Department of Digestive Oncology,  
Georges Pompidou European Hospital, Paris, France

11 Gastro-enterology and digestive oncology department, Hôpital Saint Louis, APHP,  
Université de Paris, Paris, France

12 Institut mutualiste Montsouris, medical oncology department, 75014 Paris, France

13 Medical Oncology Department, Henri-Mondor Hospital, Assistance Publique des  
Hôpitaux de Paris, Créteil, France

14 Hôpital Franco-Britannique, Fondation Cognacq-Jay, Medical Oncology, Levallois-  
Perret, France

15 Department of Gastroenterology, Poitiers University Hospital, Poitiers, France

16 CHU Toulouse - IUCT Rangueil -Larrey, Digestive Medical Oncology department,  
Toulouse, France

17 University Hospital of Nantes, Digestive Oncology, Nantes, France

18 ICM Val d'Aurelle, medical oncology department, Montpellier, France

19 Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, AP-HP, Hôpital  
Saint Antoine, gastroenterology department, F-75012 Paris, France

20 Sorbonne Université, INSERM UMRS 938, Équipe Instabilité des microsatellites et  
cancer, Équipe labellisée par la Ligue nationale contre le cancer et SIRIC CURAMUS,  
Centre de recherche Saint Antoine, 75012 Paris, France,

21 Sorbonne Université, department of pathology, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, F-7512  
Paris, France

**Correspondant** : Dr Romain Cohen ; Hôpital Saint-Antoine, service d'oncologie médicale, 184 rue du faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris ; Tél : 0149282336 ; Fax : 0149283498 ; email : romain.cohen@aphp.fr

**Résumé :**

Introduction : La chimiothérapie péri-opératoire est la stratégie de référence pour les cancers gastriques (CG) localisés, mais semble inefficace voire délétère pour les patients avec un cancer MSI/dMMR (microsatellites instables / MMR-déficient), biomarqueur prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie.

Objectif : L'essai de phase 2 mono-bras GERCOR NEONIPIGA (NCT04006262 ; EUDRACT 2018-004712-22) évalue l'efficacité du nivolumab plus ipilimumab en néo-adjuvant puis nivolumab seul en adjuvant pour les CG ou de la jonction oesogastrique (JOG) MSI/dMMR résécables.

Matériel et méthodes : Les principaux critères d'inclusion sont : CG/JOG, T2-4 tout N M0, MSI/dMMR. Les patients sont traités en néo-adjuvant par nivolumab 240mg Q2W, 6 perfusions, et ipilimumab 1mg/kg Q6W, 2 injections. Les patients avec un degré de régression tumorale 1-3 selon Mandard, une tolérance acceptable du traitement néo-adjuvant et un indice de performance post-opératoire ECOG 0-1 recevront 9 perfusions mensuelles de nivolumab 480 mg en adjuvant.

Résultats : L'objectif principal est le taux de réponse complète pathologique (pCR). Selon un design de Fleming avec  $\alpha=5\%$  et  $\beta=20\%$ , 27 patients évaluable sont à analyser ( $H_0=5\%$  ;  $H_1=20\%$ ). Les critères de jugement secondaires sont la survie sans maladie, la survie globale et le profil de tolérance.

Conclusion : Il est prévu d'inclure 32 patients pour évaluer le taux de pCR pour les CG/JOG MSI/dMMR traités par nivolumab et ipilimumab néo-adjuvant. Le statut MSI/MMR doit être systématiquement analysé sur les biopsies diagnostiques de tout CG/JOG. L'étude NEONIPIGA pourrait marquer un tournant dans la prise en charge des CG/JOG MSI/dMMR si elle atteint son objectif principal.

**Abstract:**

Introduction: Perioperative chemotherapy is the standard strategy for localized gastric cancers. Nevertheless, this strategy seems to be inefficient, if not deleterious, for patients with tumors harboring microsatellite instability (MSI) and/or mismatch repair deficiency (dMMR), a tumor phenotype predictive for the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICKi).

Aim: The GERCOR NEONIPIGA single-arm phase II study (NCT04006262; EUDRACT 2018-004712-22) aims at evaluating the efficacy of a peri-operative strategy with nivolumab and ipilimumab in neoadjuvant setting, then nivolumab alone after surgery for patients with resectable MSI/dMMR gastric cancer.

Material and methods: Main inclusion criteria are: gastric and oesogastric junction adenocarcinoma (GOA), T2-T4, all N stage and M0, MSI/dMMR. Patients will be treated with nivolumab 240 mg Q2W, 6 infusions, and ipilimumab 1 mg/kg Q6W, 2 infusions in neoadjuvant setting. Following surgery, patients with TRG 1-2-3 (Mandard tumor regression grade), acceptable tolerance of neoadjuvant treatment and post-operative ECOG performance status 0-1, will be treated with adjuvant nivolumab 480 mg Q4W, 9 infusions.

Results: The primary endpoint is pathological complete response rate (pCR-R). Based on a Fleming design, with  $\alpha=5\%$  and  $\beta=20\%$ , 27 patients have to be evaluated ( $H_0=5\%$ ;  $H_1=20\%$ ). Secondary endpoints include disease-free survival, overall survival and safety.

Conclusion: This study is planned to include 32 patients to evaluate the pCR-R with the combination of nivolumab and ipilimumab in neoadjuvant setting for for MSI/dMMR localized GOA. The MSI/MMR status should be systematically assessed on diagnostic biopsies of all GOA. If it meets its primary endpoint, the GERCOR NEONIPIGA study might mark a turning point in the management of localized MSI/dMMR GOA patients.

**Mots clés** : cancer de l'estomac ; instabilité des microsatellites ; syndrome de Lynch ; nivolumab ; ipilimumab

**Keywords** : gastric cancer ; microsatellite instability ; Lynch syndrome ; nivolumab ; ipilimumab

## MANUSCRIPT

### Rationnel de l'étude

En France, l'incidence et la mortalité dues au cancer gastrique étaient de 6557 et 4272 cas en 2018 (Institut National du Cancer - Les cancers en France, l'essentiel des faits et chiffres / Édition 2019). Malgré l'évolution des stratégies thérapeutiques multimodales, le cancer gastrique reste l'un des cancers les plus meurtriers, son taux de survie à 5 ans n'atteignant que 20%. Chez les patients présentant un adénocarcinome gastrique résécable, la chirurgie est la seule option curative. La chimiothérapie périopératoire avec une association d'agents cytotoxiques est privilégiée dans cette situation, car elle augmente le taux de survie globale, notamment le schéma FLOT récemment validé (docetaxel, oxaliplatine, 5-fluorouracile) [1,2].

Néanmoins les analyses *post hoc* de plusieurs essais cliniques ont suggéré que la stratégie de chimiothérapie péri-opératoire était inefficace voire délétère pour les patients avec un cancer gastrique localisé présentant une instabilité des microsatellites (MSI ; phénotype tumoral lié à une déficience du système de réparation de l'ADN dit dMMR, pour deficient mismatch repair) [3-5]. Le phénotype MSI/dMMR est retrouvé dans environ 10% des cas de cancers gastriques localisés [6-8]. Dans l'étude MAGIC, aucun cas MSI traité par chimiothérapie néo-adjuvante ne présentait une réponse pathologique significative (grade de régression tumorale 1 ou 2 selon Mandard ; tableau 1) [4]. Dans une méta-analyse sur données individuelles des patients inclus dans les essais MAGIC, CLASSIC, ARTIST et ITACA-S (tableau 2), les patients avec un cancer MSI traité par chirurgie et chimiothérapie semblaient avoir un moins bon pronostic que le groupe MSI pris en charge par chirurgie seule : les taux de survie sans maladie et de survie globale à 5 ans étaient de 69.8% et 75.4% *versus* 76.6 et 82.8%, respectivement (seuil de significativité non atteint) [6]. Il est à noter que les résultats de survie présentés dans cette méta-analyse sont supérieurs à ce qui est habituellement retrouvé [1]. Cela peut être expliqué par la proportion importante de patients d'origine asiatique dans les études analysées (63% de la population globale ; hazard ratio = 4.38 pour les Européens



versus les Asiatiques ;  $P = 0.002$ ). Par ailleurs, le phénotype MSI était globalement associé à un meilleur pronostic par rapport aux cas MSS (microsatellite stable), quelle que soit l'ethnie, ce qui est en accord avec les données de la littérature [8-11]. Ces résultats amènent à discuter, dans la pratique quotidienne, de l'intérêt d'une chimiothérapie cytotoxique en situation néoadjuvante et/ou adjuvante pour les patients diagnostiqués avec un cancer gastrique localisé MSI/dMMR.

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICKi) ont une relative efficacité pour les patients avec un cancer gastrique métastatique non moléculairement sélectionné. Les taux de réponse objective de l'ordre de 11-16% avec les ICKi anti-PD1 (programmed death 1 ; pembrolizumab, nivolumab) suggèrent que seul un petit groupe de patients bénéficie du traitement [12-14]. L'analyse d'échantillons tumoraux de 61 patients traités par pembrolizumab dans le cadre d'une étude de phase II a révélé des taux de réponse majeurs chez les patients présentant une tumeur MSI ou EBV+ (Epstein-Barr virus) : parmi les 7 cas MSI ont été observées 3 réponses complètes et 3 réponses partielles [15]. Dans une autre étude de phase II, le taux de réponse objective était de 57% pour les cas MSI ( $n = 7$ ) [16]. Le phénotype MSI/dMMR est en effet un biomarqueur prédictif majeur de l'efficacité des ICKi, qui plus est indépendant du type tumoral (*i.e.* « *tissue-agnostic* ») [17-20]. Dans le cadre du cancer colorectal métastatique pré-traité, l'association du nivolumab (anti-PD1) et de l'ipilimumab (anti-CTLA4) a ainsi montré un taux de réponse objective de 58%, un taux de contrôle de la maladie de 81% et un taux de survie sans progression à 1 an de 85% [21].

L'activité clinique majeure des ICKi sur les tumeurs MSI/dMMR et leur profil de tolérance acceptable (approximativement 30% d'effets secondaires de grade 3 ou 4 dans les différentes études publiées, avec un maintien de l'activité anti-tumorale pour les patients ayant interrompu les ICKi [20]) ont amené à tester ces traitements en situation néo-adjuvante. Ainsi, dans l'étude pilote NICHE, 7 patients ont reçu un traitement néo-adjuvant court (2 cycles à 15 jours d'intervalle) avec du nivolumab et de l'ipilimumab pour un cancer colique

localisé MSI/dMMR. Cette combinaison a été bien tolérée et a conduit à 4 réponses pathologiques complètes et 1 réponse pathologique majeure [22]. Par ailleurs, Il est essentiel de rappeler que, dans le cadre du cancer gastrique, l'obtention d'une réponse complète pathologique (TRG1 selon la classification de Mandard du grade de régression tumorale) par un traitement néo-adjuvant est associée à une amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale [1,23-27].

La faisabilité de l'analyse du statut MSI/dMMR sur les biopsies diagnostiques est démontrée [28-31]. Comme cela est discuté dans les recommandations de l'ESMO (European Society of Medical Oncology), l'analyse immunohistochimique du statut MMR sur les biopsies diagnostiques a pour avantage (i) d'apporter précocement des éléments de discussion pour les choix thérapeutiques, (ii) d'être réalisée sur un tissu présentant un meilleur degré de fixation que les pièces opératoires [32]. De manière plus large et par analogie avec les analyses couplées du statut HER2 sur les biopsies diagnostiques et les pièces opératoires, ces analyses précoces permettraient d'améliorer le taux de détection des cancers gastriques MSI par rapport à une analyse uniquement sur pièce opératoire qui pourrait être non faisable ou biaisée en cas de réponse histologique au traitement néo-adjuvant [33]. L'analyse du statut MSI/dMMR devrait donc être réalisée sur les biopsies diagnostiques de cancers gastriques, *via* une étude immunohistochimique avec les 4 anticorps (anti-MLH1, -MSH2, -MSH6 et -PMS2), et, en cas de doute sur l'interprétation de l'immunohistochimie, une recherche d'instabilité des microsatellites par PCR dans une plateforme de génétique somatique des tumeurs [29].

Compte-tenu des données de la littérature suggérant l'absence d'efficacité de la chimiothérapie en situation péri-opératoire pour les cancers gastriques localisés MSI/dMMR et de l'activité majeure des ICKi sur cette entité biologique, l'étude de phase II GERCOR NEONIPIGA a été conçue pour évaluer le taux de réponse pathologique complète (pCR-R : pathological complete response rate) chez les patients avec un adénocarcinome gastrique ou

de la jonction oeso-gastrique MSI/dMMR localisé traités par nivolumab et ipilimumab en situation néo-adjuvante.

### Schéma de l'étude

NEONIPIGA (NCT04006262) est une étude de phase II mono-bras française, multicentrique promue par le groupe coopérateur GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie), évaluant la combinaison du nivolumab à l'ipilimumab en situation néo-adjuvante, sans agent cytotoxique, pour les patients avec un cancer gastrique ou de la jonction oeso-gastrique MSI/dMMR localisé (figure 1). Différents centres sur l'ensemble du territoire métropolitain sont ouverts pour inclusion (figure 2 ; tableau 3).

Les patients inclus seront traités en situation néo-adjuvante par nivolumab à dose fixe de 240 mg toutes les 2 semaines (6 perfusions), et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, 2 injections (cycle 1 et cycle 4). En cas de progression locale ou locorégionale durant la période néo-adjuvante et en l'absence de progression métastatique à distance, le patient restera dans l'étude, et la gastrectomie avec curage ganglionnaire sera réalisée après le 6<sup>e</sup> cycle.

La chirurgie sera réalisée dans les 5 semaines +/- 1 semaine après la dernière perfusion de nivolumab.

Le traitement adjuvant sera instauré 4 à 8 semaines après la chirurgie. Les patients recevront 9 injections de nivolumab en monothérapie à 480 mg (dose fixe) toutes les 4 semaines. Le traitement adjuvant sera réalisé sur décision de l'investigateur en fonction des résultats et de la tolérance du traitement néo-adjuvant et de l'état général post-opératoire du patient. Les principaux critères de décision pour le traitement adjuvant par nivolumab sont : (i) absence de progression sous traitement néo-adjuvant par nivolumab et ipilimumab, (ii) grade de

régression tumorale selon Mandard (TRG) 1, 2 ou 3, (iii) tolérance acceptable du traitement néo-adjuvant, (iv) indice de performance 0-1 en post-opératoire (ECOG PS).

Les patients seront suivis pendant 5 ans après leur inclusion dans l'étude.

Les principaux critères d'inclusion sont : patient de plus de 18 ans diagnostiqué avec un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique non métastatique classé T2 à T4 Nx M0 (scanner thoraco-abdomino-pelvien dans les 21 jours précédant l'inclusion, et échocendoscopie) ; tumeur MSI et/ou dMMR en PCR pentaplex ( $\geq 2$  marqueurs instables) ou en immunohistochimie (le promoteur vérifiera le dossier anonymisé de chaque patient pour confirmer le statut MSI/dMMR avant inclusion [34]) ; fonctions hépatiques, rénales et hématologiques normales. Les patients ayant reçu un traitement antitumoral au préalable, une chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement, ayant un antécédent de cancer (hors cancer en rémission complète depuis plus de 5 ans, carcinome cutané ou in-situ du col utérin) ou non éligibles à un traitement par ICKi ne pourront pas être inclus dans l'étude.

### **Critères de jugement de l'étude**

Le critère d'évaluation principal de l'étude NEONIPIGA est le taux de réponse complète pathologique (pCR-R). Chaque centre évalue la réponse pathologique selon un protocole prédéfini (inclusion de la tumeur en totalité, évaluation du TRG selon Mandard), avec une revue centralisée systématique. La pCR est définie comme la disparition complète des cellules tumorales dans la tumeur du bas œsophage ou de l'estomac (1/3 inférieur de l'œsophage jusqu'au pylore) et dans les ganglions.

Les principaux critères secondaires sont : la survie sans maladie (temps entre le début du traitement et une récurrence locale, l'apparition de métastases ou le décès toute cause confondue ; censure à la date des dernières nouvelles), la survie globale (temps entre le

début du traitement et le décès, quelle qu'en soit la cause ; censure à la date des dernières nouvelles), la toxicité du traitement selon NCI CTCAE v5.0.

Des échantillons biologiques seront recueillis de manière systématique pour tous les patients dans le cadre d'études translationnelles : (i) tissus tumoraux (biopsies pré-traitement et échantillons représentatifs de la pièce opératoire), (ii) échantillons sanguins, (iii) échantillons de selles.

### **Analyses statistiques**

Les analyses seront réalisées en intention de traiter modifiée. Le but de cet essai est de confirmer que l'association de nivolumab et d'ipilimumab conduit à un pCR-R suffisamment élevé. Un pCR-R insuffisant est fixé à 5% et un pCR-R acceptable à 20%. Ainsi, les hypothèses statistiques sont  $H_0 : r = 5\%$  et  $H_1 : r = 20\%$ , où  $r$  est le pCR-R. Le taux d'erreur de type I  $\alpha$  unilatéral est fixé à 5%. Le taux d'erreur de type II  $\beta$  est fixé à 20% (soit une puissance de 80%). Au total, il faut inclure 27 patients évaluable pour l'analyse de l'objectif principal (pCR-R).

En considérant un taux de 15% de patients non informatifs, 32 patients doivent être inclus dans l'étude.

Avec les hypothèses précédentes, le design comprend la règle de décision suivante concernant les 27 premiers patients évaluable : si moins de trois réponses (11,1%) sont observées, le traitement sera déclaré insuffisamment actif ; si quatre réponses (14,8%) ou plus sont observées, le traitement sera déclaré actif et prometteur pour une évaluation ultérieure.

### **Conclusion**

L'étude GERCOR NEONIPIGA, qui vient d'être ouverte (septembre 2019) est la première étude évaluant les ICKi sans agent cytotoxique associé en situation néo-adjuvante pour les patients avec un carcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique MSI/dMMR. Différents essais randomisés de type chimiothérapie +/- ICKi sont actuellement en cours pour les patients avec un cancer gastrique résecable, mais aucun n'est dédié spécifiquement à la population MSI/dMMR avec un traitement par ICKi seuls. L'étude GERCOR NEONIPIGA permettra aux patients avec un cancer gastrique ou de la jonction oeso-gastrique MSI/dMMR, chez lesquels la chimiothérapie péri-opératoire semble inefficace voir délétère, de pouvoir recevoir des traitements potentiellement très efficaces dans le cadre d'une stratégie curatrice, avec un profil de tolérance acceptable. Cette étude originale pourrait marquer un tournant dans la prise en charge thérapeutique de ces patients si elle atteint son objectif principal.

Une analyse du statut des microsatellites / MMR par PCR et/ou immunohistochimie devrait être systématiquement réalisée sur les biopsies diagnostiques de cancer gastrique afin d'identifier les patients avec une tumeur MSI/dMMR potentiellement éligibles pour NEONIPIGA.

## Bibliographie

- [1] Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2019;0. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1).
- [2] Cunningham D. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl j Med* 2006:10.
- [3] Kim SY, Choi YY, An JY, Shin HB, Jo A, Choi H, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses. *International Journal of Cancer* 2015;137:819-25. <https://doi.org/10.1002/ijc.29449>.
- [4] Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncology* 2017;3:1197. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>.
- [5] Meeting Library | Clinical impact of microsatellite instability in patients with stage II and III gastric cancer: Results from the CLASSIC trial. n.d. <https://meetinglibrary.asco.org/record/147314/abstract> (accessed August 15, 2019).
- [6] 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. *JCO* 2019;JCO.19.01124. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>.
- [7] Colle R, Cohen R. Épidémiologie des tumeurs MSI : fréquence des tumeurs MSI en fonction de la localisation du cancer et de son stade. *Bulletin Du Cancer* 2019;106:114-8. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.019>.
- [8] Tran Minh M, Gardair C, Lehmann-Che J, Lambert J, Mary F, Goujon G, et al. Prevalence and prognosis of mismatch repair deficiency in oesogastric adenocarcinoma. *United European Gastroenterology Journal* 2018;6.
- [9] Choi YY, Bae JM, An JY, Kwon IG, Cho I, Shin HB, et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer?: A systematic review with meta-analysis: MSI and Gastric Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2014;n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/jso.23618>.
- [10] Seo HM, Chang YS, Joo SH, Kim YW, Park Y-K, Hong SW, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype. *Journal of Surgical Oncology* 2009;99:143-7. <https://doi.org/10.1002/jso.21220>.
- [11] Marrelli D, Polom K, Pascale V, Vindigni C, Piagnerelli R, De Franco L, et al. Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-cardia Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:943-50. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4931-3>.
- [12] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu M-H, 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* 2018;392:123-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1).
- [13] Kang Y-K, Boku N, Satoh T, Ryu M-H, 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* 2017;390:2461-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5).
- [14] Bang Y-J, Kang Y-K, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II

- nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22:828-37. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-00909-5>.
- [15] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim K-M, Odegaard JI, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nature Medicine* 2018;1. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0101-z>.
- [16] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013>.
- [17] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2509-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.
- [18] Overman M, Lonardi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:773-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>.
- [19] Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-13. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>.
- [20] Cohen R, Pellat A, Boussion H, Svrcek M, Lopez-Trabada D, Trouilloud I, et al. Immunotherapy and metastatic colorectal cancers with microsatellite instability or mismatch repair deficiency. *Bull Cancer* 2019;106:137-42. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.09.004>.
- [21] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) in previously treated patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:abstr 635.
- [22] Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, Beets GL, Lopez-Yurda M, Aalbers AG, et al. LBA37\_PRNeoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. *Ann Oncol* 2018;29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.047>.
- [23] Derieux S, Svrcek M, Manela S, Lagorce-Pages C, Berger A, André T, et al. Evaluation of the prognostic impact of pathologic response to preoperative chemotherapy using Mandard's Tumor Regression Grade (TRG) in gastric adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.07.010>.
- [24] Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, Allum WH, Okines AFC, Lampis A, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2721-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7692>.
- [25] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c).
- [26] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Pezzica E, Passalacqua R, Steccanella F, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1607-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.001>.
- [27] Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:1697-708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9).



- [28] Martinez-Ciarpaglini C, Fleitas-Kanonnikoff T, Gambardella V, Llorca M, Mongort C, Mengual R, et al. Assessing molecular subtypes of gastric cancer: microsatellite unstable and Epstein-Barr virus subtypes. Methods for detection and clinical and pathological implications. *ESMO Open* 2019;4. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000470>.
- [29] Svrcek M, Lascols O, Cohen R, Collura A, Jonchère V, Fléjou J-F, et al. MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: Differences between tumors. *Bull Cancer* 2019;106:119-28. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.12.008>.
- [30] Bae YS, Kim H, Noh SH, Kim H. Usefulness of Immunohistochemistry for Microsatellite Instability Screening in Gastric Cancer. *Gut Liver* 2015;9:629-35. <https://doi.org/10.5009/gnl15133>.
- [31] O'Brien O, Ryan É, Creavin B, Kelly ME, Mohan HM, Geraghty R, et al. Correlation of immunohistochemical mismatch repair protein status between colorectal carcinoma endoscopic biopsy and resection specimens. *J Clin Pathol* 2018;71:631-6. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204946>.
- [32] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30:1232-43. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.
- [33] Watson S, Validire P, Cervera P, Zorkani N, Scriva A, Lemay F, et al. Combined HER2 analysis of biopsies and surgical specimens to optimize detection of trastuzumab-eligible patients in eso-gastric adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2013;24:3035-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt393>.
- [34] Cohen R, Hain E, Buhard O, Guilloux A, Bardier A, Kaci R, et al. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol* 2018. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4942>.

## **TABLEAUX ET FIGURES**

**Figure 1 : Schéma de l'étude NEONIPIGA**

**Figure 2 : Répartition des centres ouverts sur le territoire de France métropolitaine pour l'essai NEONIPIGA**

**Tableau 1 : Grade de régression tumorale (TRG) selon Mandard**

**Tableau 2 : Impact pronostique du phénotype MSI et impact de la chimiothérapie dans les essais MAGIC, CLASSIC, ARTIST et ITACA-S**

**Tableau 3 : Liste des centres ouverts pour l'essai NEONIPIGA**

**Tableau 1 : Grade de régression tumorale (TRG) selon Mandard**

<b>Grade</b>	<b>Description pathologique</b>
TRG 1	Régression complète / fibrose sans présence de cellules tumorales
TRG 2	Présence de rares cellules cancéreuses dispersées dans la fibrose
TRG 3	Fibrose prédominante sur le tissu néoplasique résiduel
TRG 4	Tissu néoplasique résiduel prédominant sur la fibrose
TRG 5	Absence de régression tumorale

**Tableau 2 : Impact pronostique du phénotype MSI et impact de la chimiothérapie dans les essais MAGIC, CLASSIC, ARTIST et ITACA-S**

	MAGIC	CLASSIC	ITACA-S	ARTIST
<b>Caractéristiques des essais</b>				
Nombre de patients analysés	317	592	259	388
Fréquence du phénotype MSI (%)	21 (17.4%)	40 (33.0%)	25 (20.7%)	35 (28.9%)
Intervention	Chirurgie +/- ECF péri-opératoire	Chirurgie +/- CAPOX adjuvant	Chirurgie + FOLFIRI-DC vs LV5FU2 adjuvant	Chirurgie + CF adjuvant +/- RT concomitante
<b>Analyse poolée des 4 essais MAGIC + CLASSIC + ITACA-S + ARTIST</b>				
<b>Impact pronostique (MSI vs MSS)</b>	<b>Population globale</b>	<b>Chirurgie seule</b>	<b>Chirurgie + CT</b>	
DFS à 5 ans	71.8% vs 52.3% (p < 0.001)	76.9% vs 41.2%*	69.8% vs 56.9%	
OS à 5 ans	77.5% vs 59.3% (p < 0.001)	82.8% vs 52.8%*	75.4% vs 62.0%	
<b>Impact de la chimiothérapie et MSI</b>	<b>MSI, chirurgie seule</b>	<b>MSI, chirurgie + CT</b>	<b>HR (95%CI)</b>	
DFS à 5 ans	76.9%*	69.8%	1.27 (0.53-3.04)	
OS à 5 ans	82.8%*	75.4%	1.50 (0.55-4.12)	

\* : essais avec chirurgie seule (MAGIC + CLASSIC)

CAPOX : capécitabine, oxaliplatine ; CF : cisplatine, 5-fluorouracile ; CT : chimiothérapie ; ECF : épirubicine, cisplatine, 5-fluorouracile ; DFS : disease-free survival (survie sans maladie) ; FOLFIRI-DC : traitement séquentiel par irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine puis docetaxel et cisplatine ; HR : hazard ratio ; LV5FU2 : 5-fluorouracile et leucovorine ; OS : overall survival (survie globale) ; RT : radiothérapie ; 95%CI/ intervalle de confiance à 95%

**Tableau 3 : Liste des centres ouverts pour l'essai NEONIPIGA**

<b>Région</b>	<b>Hôpital (ville)</b>	<b>Investigateur principal</b>
<b>Auvergne-Rhône-Alpes</b>	Hôpital Privé Jean Mermoz (Lyon)	Dr Léa Clavel
<b>Bourgogne-Franche-Comté</b>	CHU Jean Minjot	Dr Marine Jary
<b>Hauts-de-France</b>	CHRU Lille - Hôpital Claude Huriez	Pr Guillaume Piessen
<b>Île-de-France</b>	Hôpital Saint-Antoine (Paris)	Pr Thierry André
	Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris)	Dr Aziz Zaanani
	Hôpital Saint-Louis (Paris)	Pr Thomas Aparicio
	Institut Mutualiste Montsouris (Paris)	Pr Christophe Louvet
	Hôpital Henri Mondor (Créteil)	Pr Christophe Tournigand
<b>Nouvelle-Aquitaine</b>	Hôpital Franco-Britannique, Fondation Cognac-Jay (Levallois-Perret)	Dr Benoist Chibaudel
	CHU Poitiers (Poitiers)	Pr David Tougeron
<b>Occitanie</b>	CHU Toulouse - IUCT (Toulouse)	Dr Roseline Guimbaud
	ICM Val d'Aurelle (Montpellier)	Pr Antoine Adenis
<b>Pays de la Loire</b>	CHU Nantes- Hôtel Dieu (Nantes)	Pr Jaafar Bennouna

Figure 1

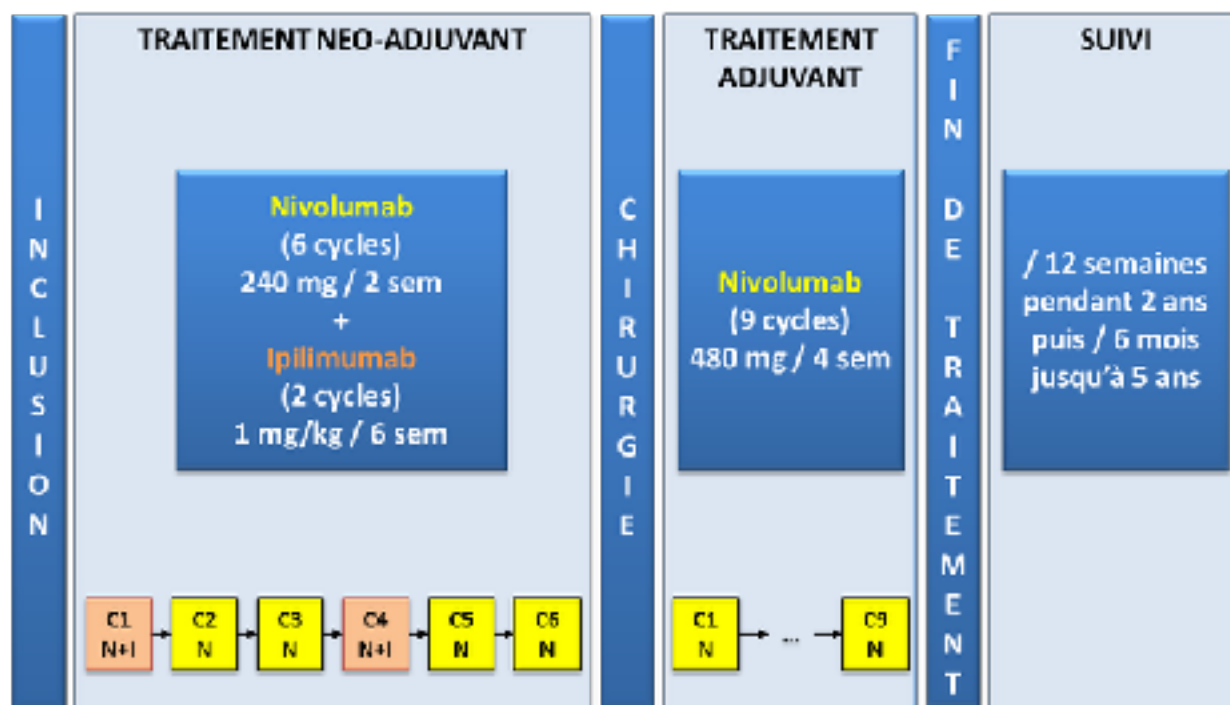


Figure 2

