

---

# Le cancer gastrique avancé à l'heure de la stratégie multi-lignes

En 2015 : quelle stratégie pour  
quel patient ?

Dr Christelle de la Fouchardière  
Centre Léon Bérard, Lyon France

---



# Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

## Chapitre : 2

### Cancer de l'estomac

Date de cette version :

**27/10/2015**

Michel P, Carrère N, Lefort C, Pezet D, Rebischung C, Vendrely V, Ychou M. «Cancer de l'estomac». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2014, [\[http://www.tncd.org\]](http://www.tncd.org)

# Conflits d'intérêt

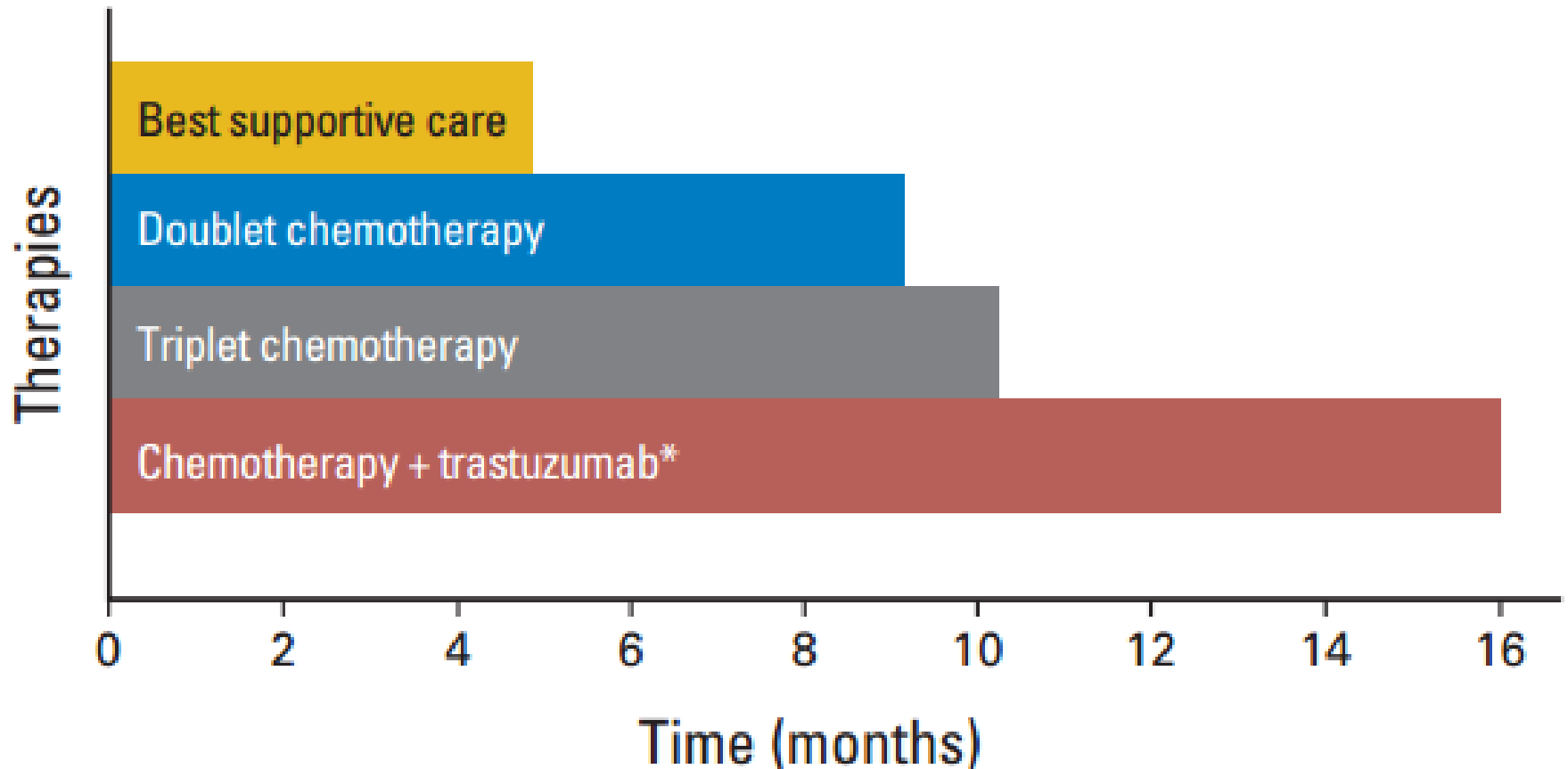
---

L'intervenant déclare qu'il a été sollicité et rémunéré par le laboratoire Lilly pour cette réunion, pour y intervenir en tant qu'expert.



# Cancer gastrique avancé

---



\* high HER2 expression

# Quels critères de choix ?

---

- ▶ Âge
- ▶ Etat général/Dysphagie/Hémorragie
- ▶ Etat nutritionnel
- ▶ Comorbidités (cardiovasculaires)
- ▶ Sites métastatiques (type-nombre)
- ▶ Préférences du patient

- ▶ Statut HER2
- ▶ Cellules indépendantes ?

- ▶ Traitements reçus
- ▶ Existence d'essais cliniques disponibles



# Facteurs pronostiques

---

- ▶ Etat général altéré
- ▶ Métastases hépatiques
- ▶ Carcinose péritonéale
- ▶ PAL > 100 UI
- ▶ Linite



# Facteur pronostique ?

---

## Points allocated

### The GPS

CRP $\geq$ 10 mg/l and albumin $\geq$ 35 g/l	0
CRP >10 mg/l	1
Albumin <35 g/l	1
CRP >10 mg/l and albumin <35 g/l	2

### The mGPS

CRP $\leq$ 10 mg/l and albumin $\geq$ 35 g/l	0
CRP >10 mg/l	1
CRP >10 mg/l and albumin <35 g/l	2

CRP=C-reactive protein, GPS=Glasgow prognostic score, mGPS=Modified glasgow prognostic score

# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

---

- ▶ Quel état général ?
- ▶ Quel statut HER2 ?
- ▶ Tri- vs bi-chimiothérapie ?





# ECOG Performance Status Guidelines<sup>1</sup>



**0.**

Travail possible sans restriction



**3.**

Confiné au fauteuil ou au lit  
>50% du temps de veille



**1.**

Petits travaux possibles  
Ambulatoire



**4.**

Confiné au lit  
Incapable de s'occuper de lui-même



**2.**

Travail impossible  
Autonome  
Debout > 50% du temps de veille

<sup>1</sup> Oken MM et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649-655

# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

---

PS 3-4

- ▶ Pas de données prospectives
- ▶ Soins de support exclusifs



# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

---

## HER2+ et PS 0-2

- ▶ **5FU-cisplatine-trastuzumab ou capecitabine-cisplatine-trastuzumab (J1=J21)**

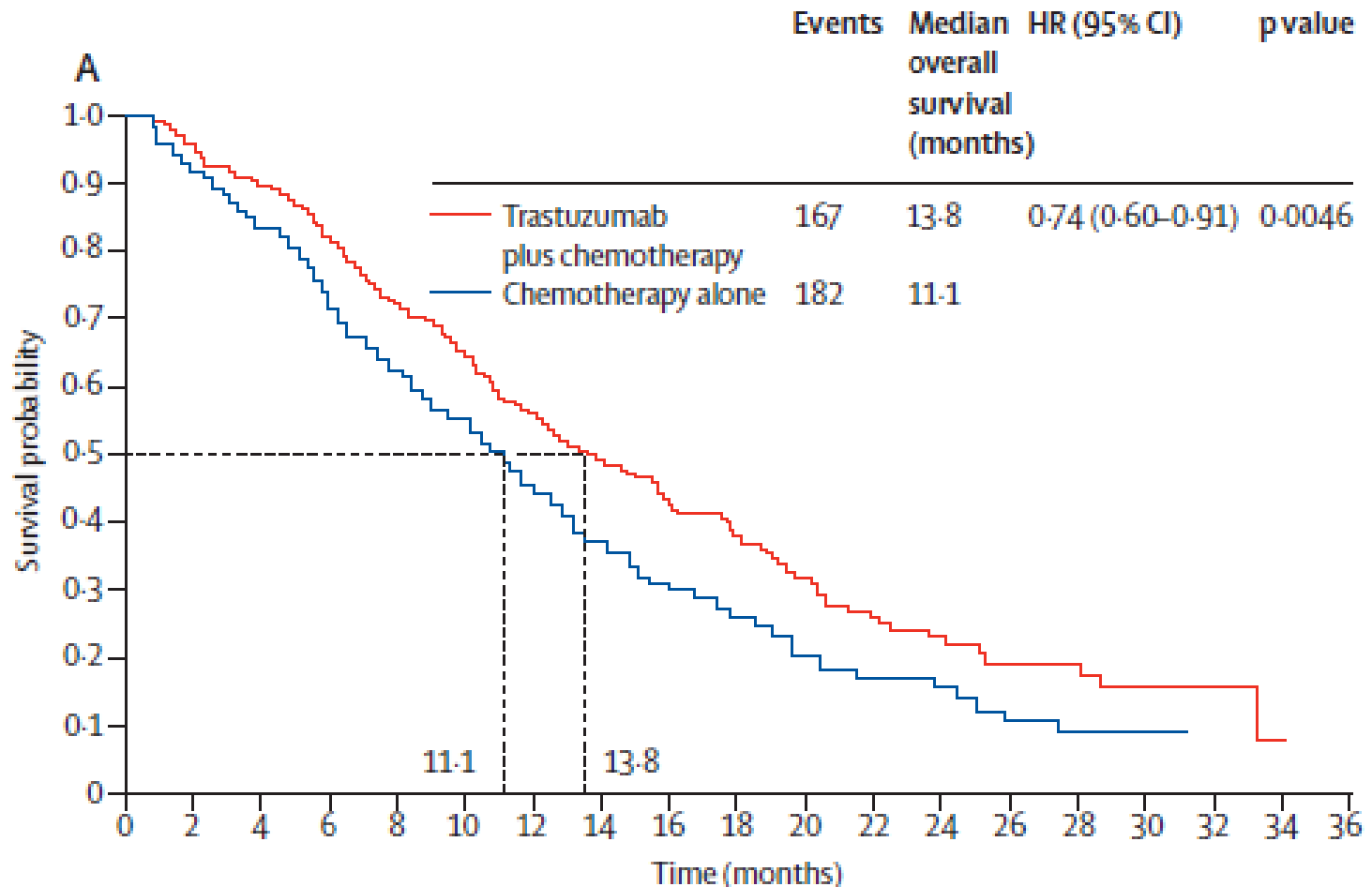
- ▶ **Cisplatine** : 80 mg/m<sup>2</sup>
- ▶ **5FU** : 800 mg/m<sup>2</sup> J1-J5  
ou **Capecitabine** J1-J14 : 1000mg/m<sup>2</sup> x2

- ▶ **Trastuzumab** : 8mg/kg puis 6 mg/kg

x 6

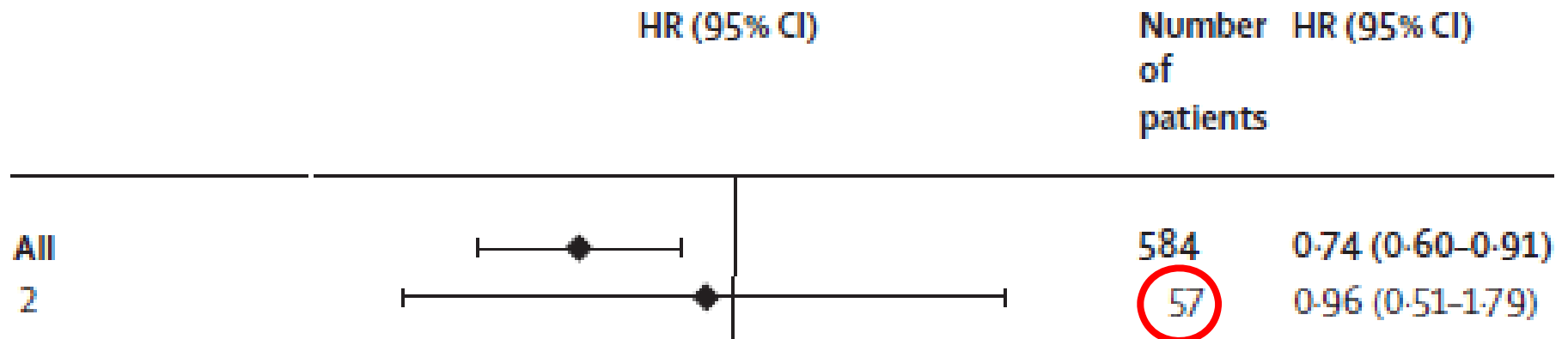
**jusqu'à  
progression**

# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique



Number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Trastuzumab plus chemotherapy	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
Chemotherapy alone	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	6	5	0	0	0

# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique



# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

---

## HER2- et PS 0-2

- **EPIRUBICINE**

- **CISPLATINE**
- **OXALIPLATINE \***

- **IRINOTECAN \***

- **5 FU**
- **CAPECITABINE**

- **DOCETAXEL**
- **PACLITAXEL \***

\* Pas d'AMM dans  
cette indication



# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

---

**HER2- et PS 0-1**

**5FU + SEL DE  
PLATINE**

**+**

**TAXANE  
ou  
EPIRUBICINE**

**=**

- **DCF / DCFm**
- **EOX\***
- **TEF (TFOX\*) ?**

\* Pas d'AMM pour l'oxaliplatine  
dans le cancer gastrique

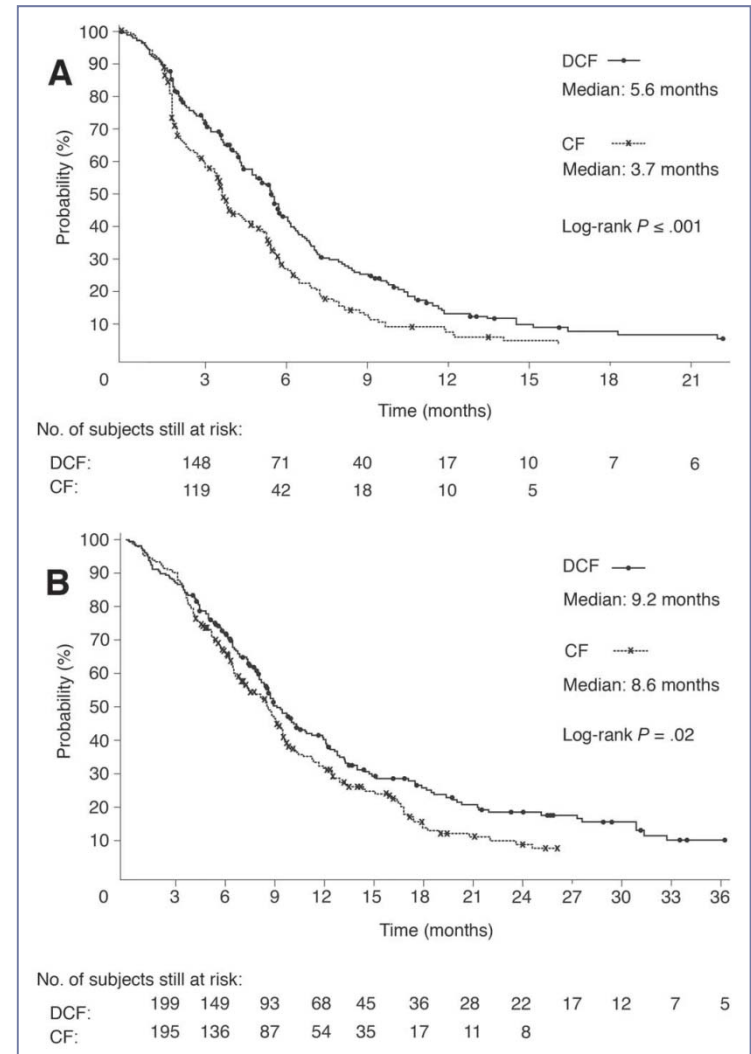


# DCF

## Etude V325

**D<sub>75</sub>C<sub>75</sub>F<sub>750</sub> vs CF**

- ▶ **Age médian 55 ans**
- ▶ **Efficacité :**
  - ▶ TR 37%
  - ▶ TTP 5,6 m
  - ▶ OS 9,2 m





# DCF

---

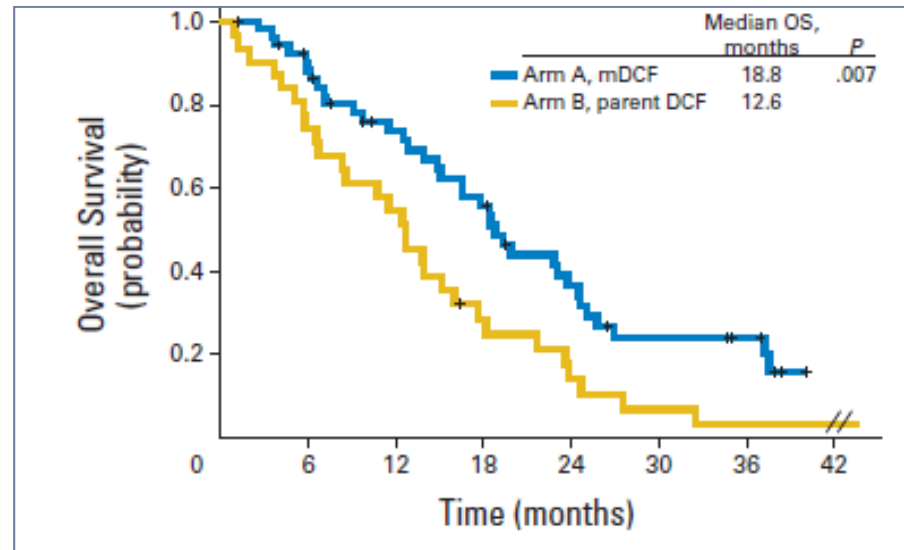
## ▶ Problème = Toxicité

- ▶ Neutropénies g3-4 **82%** (vs 57% avec CF)
- ▶ Neutropénies fébriles ou + infections **29%** (vs 12% avec CF)
- ▶ Diarrhées g3-4 **19%** (vs 8% avec CF)

# DCF modifié

## D<sub>40</sub>C<sub>40</sub>F<sub>2000</sub> modifié Ph IIR

- ▶ **Age médian 56 ans (22-76)**
- ▶ **Efficacité**
  - ▶ PFS 9.7 mois
  - ▶ OS 18.8 mois
- ▶ **Tolérance**
  - ▶ Neutropénies g3-4 **56%**
  - ▶ Neutropénies fébriles ou + infections **9%**
  - ▶ Diarrhées g3-4 **6%**

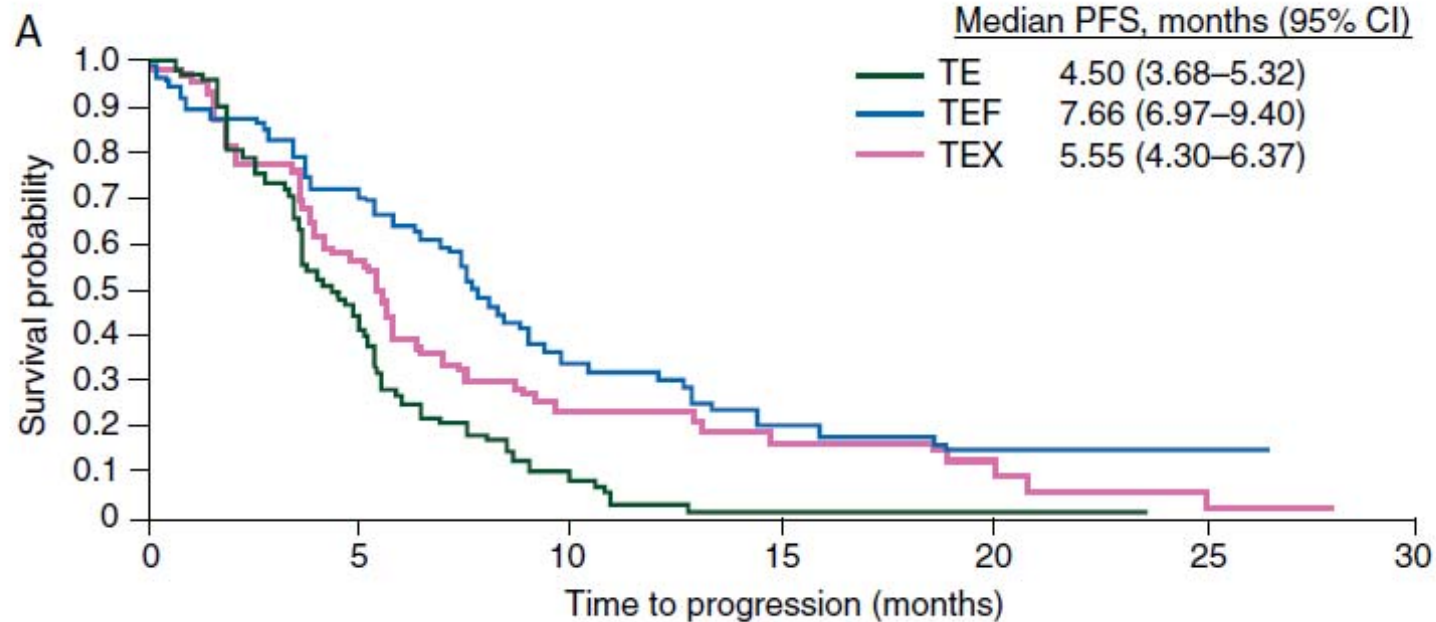


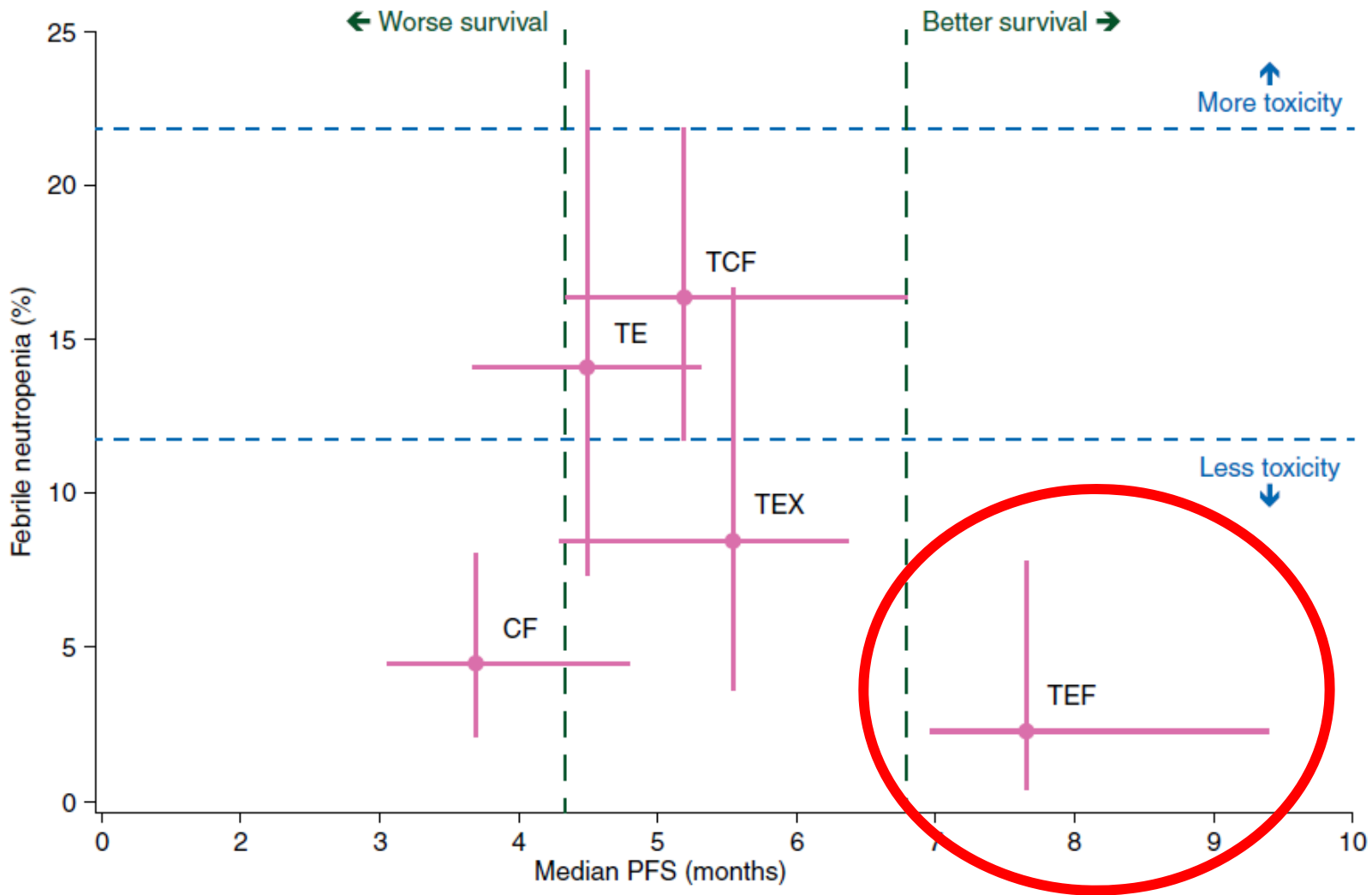
# TEF ou TFOX

## TEF

Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> on D1 +  
Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> on D1 +  
5-Fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> CIV 46 h/  
Folinic Acid 400 mg/m<sup>2</sup> on D1

Ph IIR





	GATE			325A	
	TE	TEF	TEX	TCF	CF
Median PFS, month (95% CI)	4.5 (3.5–5.3)	7.7 (7.0–9.4)	5.6 (4.3–6.4)	5.2 (4.3–6.8)	3.7 (3.1–4.8)
Febrile neutropenia, % (95% CI)	14.5 (7.4–23.7)	2.3 (0.4–7.8)	8.5 (3.6–16.7)	16.4 (11.8–21.9)	4.5 (2.2–8.1)

# ECF/EOX (REAL-2)

---

**E<sub>50</sub>C<sub>60</sub>F<sub>200</sub>**

TR= 40,7

PFS med =6,2 m

OS med= 9,9 m

**E<sub>50</sub>C<sub>60</sub>X<sub>1000</sub>**

TR= 46,4%

PFS med = 6,7 m

OS med = 9,9 m

**E<sub>50</sub>O<sub>130</sub>F<sub>200</sub>**

TR= 42,4%

PFS med = 6,5 m

OS med = 9,3 m

**E<sub>50</sub>O<sub>130</sub>X<sub>1000</sub>**

TR= 47,9%

PFS med = 7 m

OS med = 11,2 m

# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

---

**HER2- et PS 0-2**

- **FOLFIRI\***
- **5FU/OXALIPLATINE\***

\* L'irinotecan et l'oxaliplatine n'ont pas d'AMM dans le cancer gastrique

---



# FOLFIRI

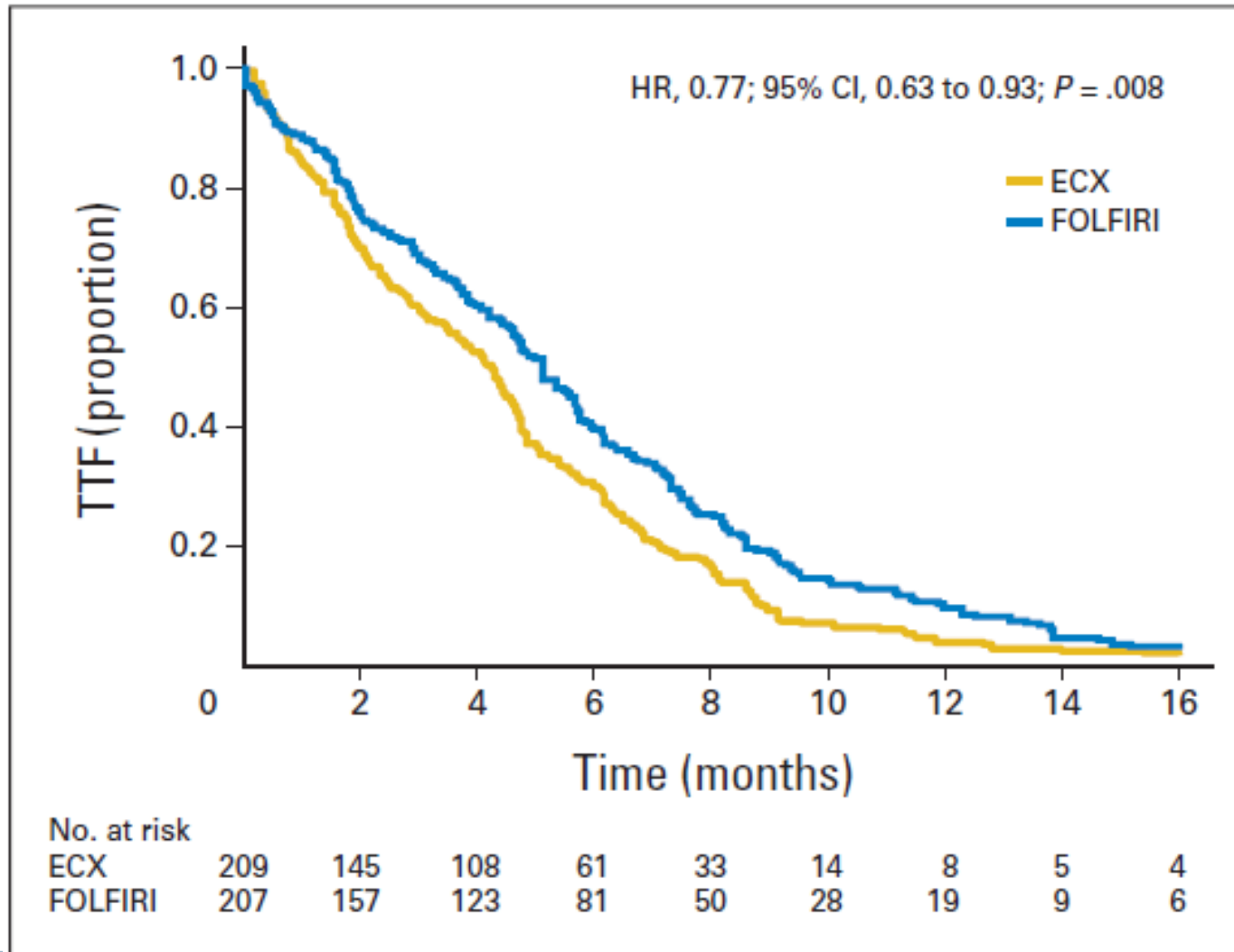
---



Etude FFCD 03-07  
Ph III

	ECX N=209	FOLFIRI N=207	HR	p
<b>TTF (mois)</b>	4,2	5,1	0,77	<b>0,008</b>
RO (%)	39%	38%		NS
PFS (mois)	5,3	5,7	0,99	NS
QLQ-C30				NS
OS (mois)	9,5	9,7	1,01	NS

# Amélioration significative du temps jusqu'à échec du traitement avec FOLFIRI





# FOLFIRI : Tolérance

---

- ▶ **Moins de toxicités g 3-4 avec FOLFIRI : 69% vs 84%**  
( $p < 0,001$ )
  - ▶ Moins de toxicité hématologique G3-4 **38%** vs 64.5% ( $p < 0,001$ )
  - ▶ Mais taux identique de toxicité non hématologique : 53.2 v 53.5%  
( $p = 0.81$ )
  
- ▶ 16 décès toxiques dont 7 liés au FOLFIRI (5 en 1<sup>ère</sup> ligne et 2 en 2<sup>ème</sup> ligne)


# 5FU + OXALIPLATINE

---

**FLOT**  
Phase III  
220 patients

**FLO:** Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> + 5FU 2 600 mg/m<sup>2</sup> sur 24h / 2 sem

**FLP:** cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> + 5FU 2 000 mg/m<sup>2</sup> sur 24h / 2 sem

	<b>FLO</b> <b>N=112</b>	<b>FLP</b> <b>N=108</b>	<b>p</b>
<b>RO</b>	35%	24%	0.23
<b>PFS</b> 	<b>5.8 mois</b>	<b>3.9 mois</b>	<b>0.08</b>
<b>OS</b>	10.7 mois	8.8 mois	0.5

# 5FU + OXALIPLATINE : Tolérance

---

- ▶ **Moins de toxicités g 3-4 avec 5FU oxaliplatine**
  - ▶ Moins d'anémie (2.7 vs 6.9%)
  - ▶ Moins de nausées-vomissements
  - ▶ Moins de fatigue (3.6% vs 6.9%)

# Traitement 1ère ligne (Ph III) - PS

<b>Auteur</b> Année	<b>N</b>	<b>Traitement</b>	<b>ECOG</b> <b>PS0</b>	<b>ECOG</b> <b>PSI</b>	<b>ECOG</b> <b>PS2</b>
<b>Cunningham</b> 2008	1002	ECF	88.4%		11.6%
		EOF	91.5%		8.5%
		ECX	87.6%		12.4%
		EOX	90%		10%
<b>Van Cutsem</b> 2006	457	DCF	99%		1%
		CF	99%		1%
<b>Al-Batran</b> 2008	220	FLO	92%		8%
		FLP	89.8%		10.2%
<b>Guimbaud</b> 2014	416	FOLFIRI	34.3%	49.3%	13%
		ECX	29.2%	51.7%	17.2%

# Que faire en 2ème ligne ?

---

- ▶ **Peu de patients reçoivent une 2è ligne en Europe**
  - ▶ 14% (étude REAL3)
  - ▶ 42% (étude TOGA)
  - ▶ 43% (étude FFCD 03-07)
- ▶ **Contre 75% au Japon (étude SPIRITS)**
- ▶ **Le statut HER2 n'influence pas le trtt de 2<sup>ème</sup> ligne**

Okines AF. J Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3945-50  
Bang YJ. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97  
Guimbaud R. J Clin Oncol. 2014 Nov 1;32(31):3520-6  
Koizumi W. Lancet Oncol. 2008 Mar;9(3):215-21

# Traitement 2<sup>ème</sup> ligne (Ph III) – PS

Auteur Année	N	n	Traitement	ECOG- PS 0	ECOG- PS I	ECOG- PS 2
<b>Thuss- Patience</b> 2011	40	19	- Irinotecan	81%		19%
		21	- BSC	74%		26%
<b>Kang</b> 2012	202	133	- Docetaxel/ Irinotecan	54	46	0
		69	- BSC	52	48	0
<b>Hironaka</b> 2013	223	111	- Irinotecan	96.4%		3.6%
		108	- Paclitaxel	96.3%		3.7%
<b>Ford</b> 2014	168	84	- Docetaxel	28%	55%	17%
		84	- BSC	26%	60%	14%
<b>Fuchs</b> 2014	355	238	- Ramucirumab	28%	72%	0
		117	- Placebo	26%	73%	1%
<b>Wilke</b> 2014	665	330	- Pacltxl + Ramu	35%	65%	0
		335	- Pacltxl + Pbo	43%	57%	0

# 2<sup>ème</sup> ligne métastatique

---

**PS 2**

- **MONOCHIMIO** : Irinotecan ou Taxane \*
- **FOLFIRI** \*

\* Pas d'AMM dans le cancer gastrique

---



# Traitements 2<sup>ème</sup> ligne (Ph III) - PS2

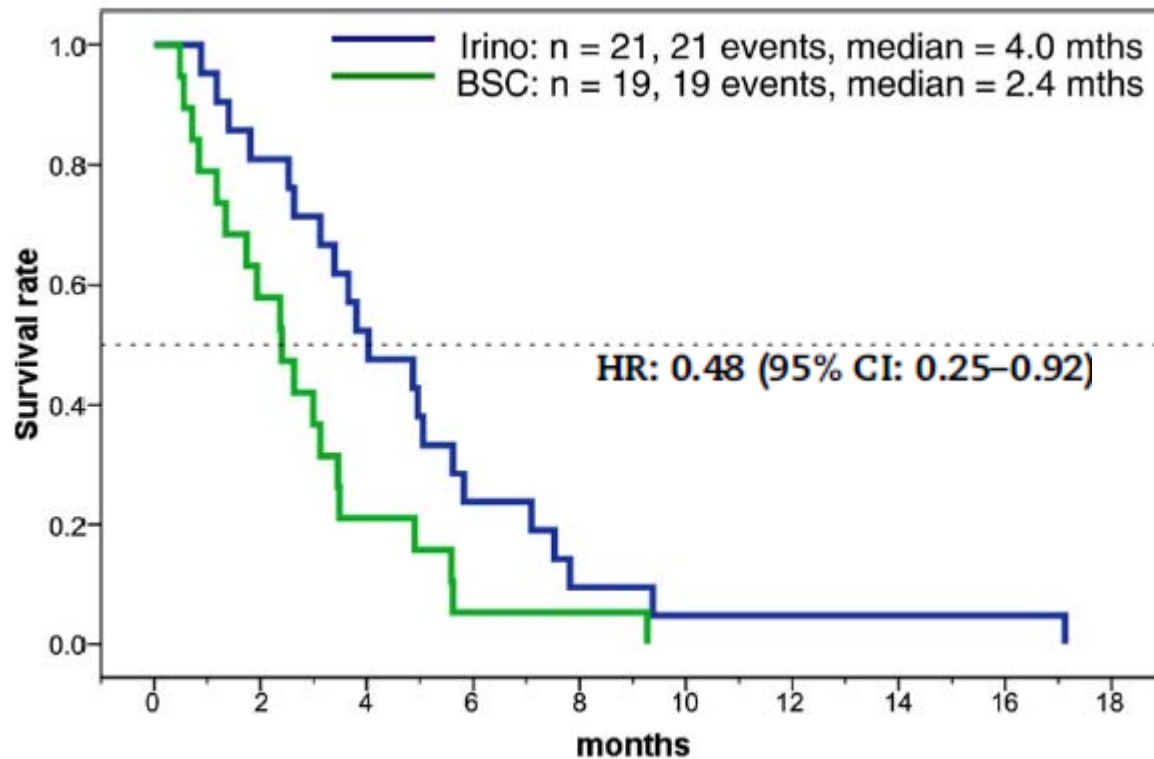
---

<b>Auteur</b> Année	<b>N</b>	<b>Traitement</b>	<b>Survie</b> <b>globale</b>	<b>HR</b> <b>[95%CI]</b>	<b>p</b>
<b>Thuss-</b> <b>Patience</b> 2011	40	- Irinotecan - BSC	4 mois 2.4 mois	<b>0,48</b> 0.25-0.92	0,012
<b>Hironaka</b> 2013	223	- Irinotecan - Paclitaxel	8.4 mois 9.5 mois	1.13 0.86-1.49	0.38
<b>Ford</b> 2014	168	- Docetaxel - BSC	5.2 mois 3.6 mois	<b>0,67</b> 0.49-0.92	0,01





# Irinotecan 2<sup>ème</sup> ligne (Ph III) - PS2

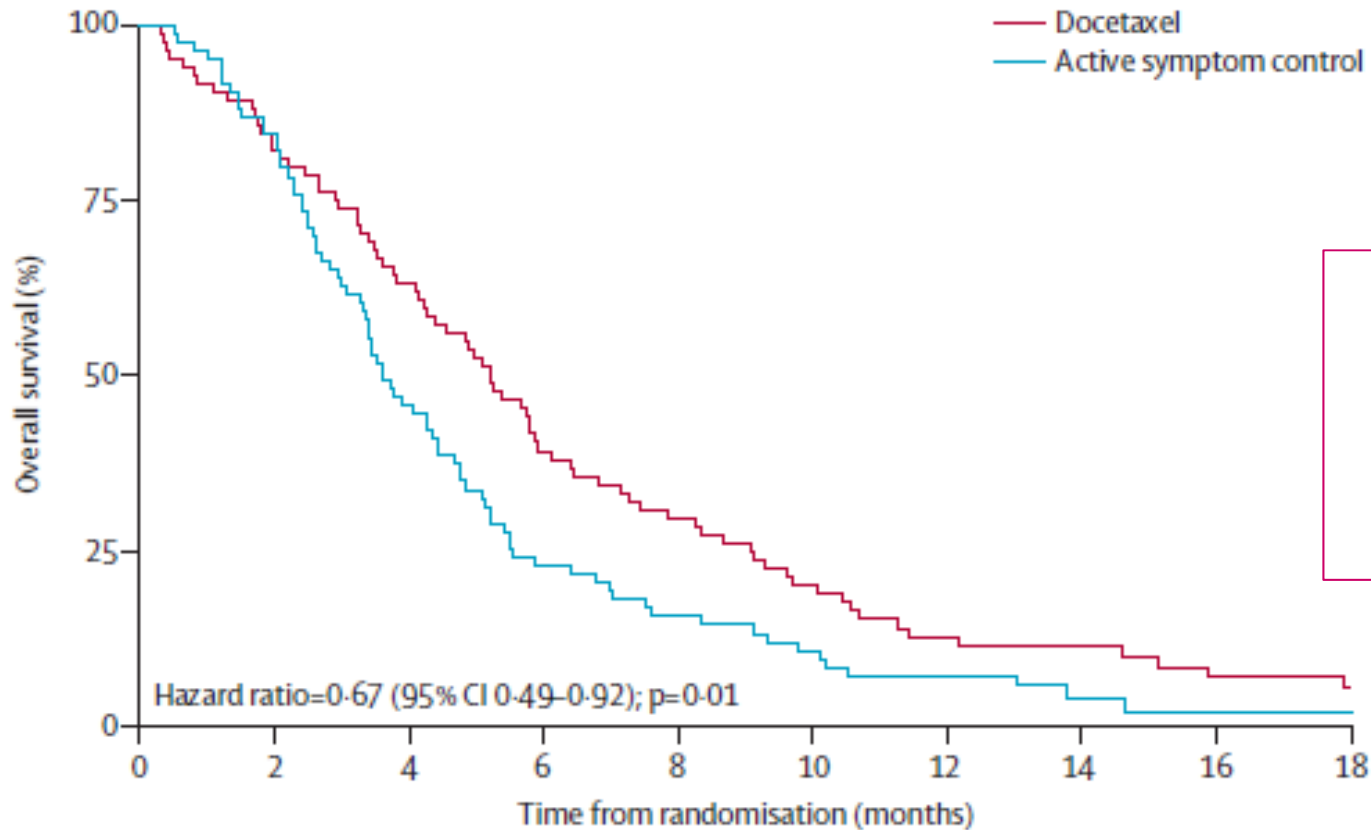


#### Pts at risk

Irino	21	17	11	5	2	1	1	1	1	0
BSC	19	11	4	1	1	0	0	0	0	0

**Irinotecan**  
250 mg/m<sup>2</sup> (CI)  
puis 350 mg/m<sup>2</sup>  
J1=J21

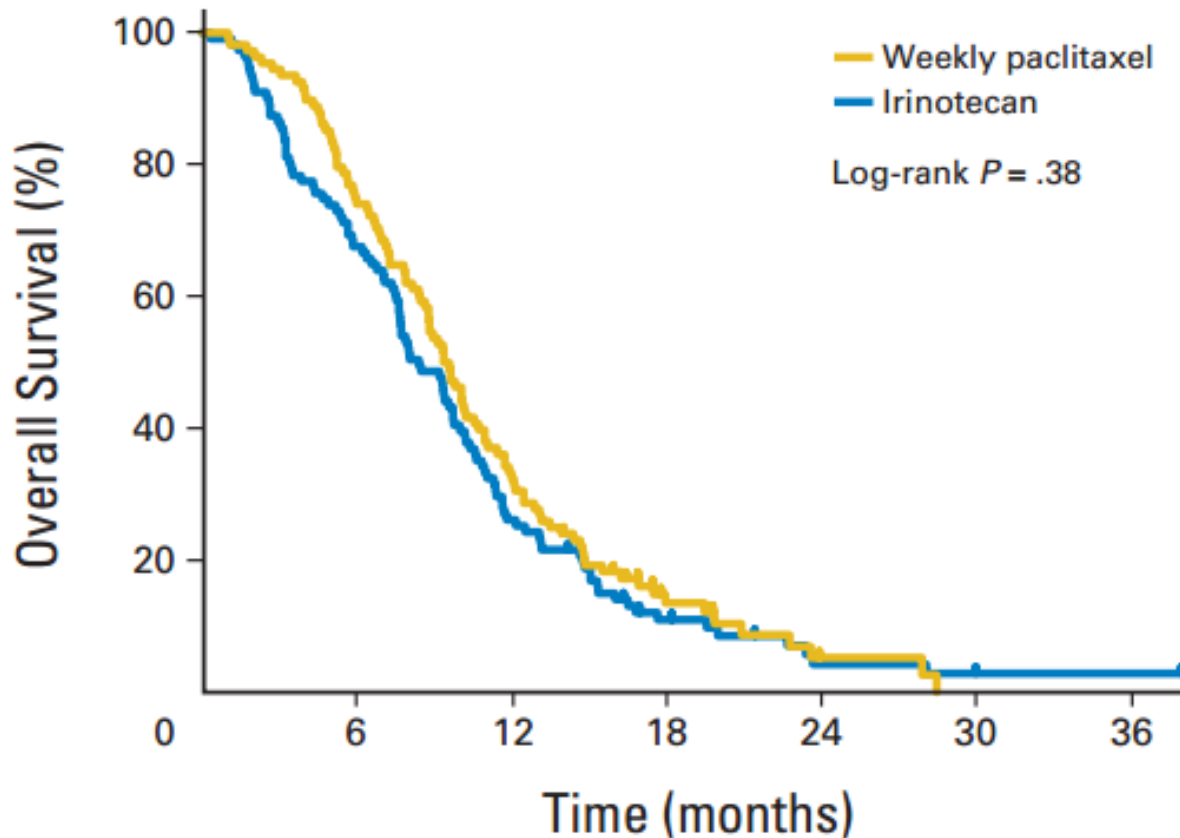
# Docetaxel 2<sup>ème</sup> ligne (Ph III) - PS2



**Docetaxel**  
75 mg/m<sup>2</sup>  
J1=J21  
6 cy

Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Docetaxel	84	69	53	33	25	17	10	8	5	4	
Active symptom control	84	70	38	19	13	9	6	2	1	1	

# Irinotecan vs Docetaxel en 2<sup>ème</sup> ligne



Etude négative

**Paclitaxel**

80 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15  
J1=J28

**Irinotecan**

150 mg/m<sup>2</sup> J1=J15

risk	0	6	12	18	24	30	36
y paclitaxel	108	80	36	10	2	0	0
can	111	75	29	10	3	1	1

# 2<sup>ème</sup> ligne métastatique

---

PS 0-I

- **Ramucirumab**\* 8mg/Kg/2sem + **Paclitaxel**\*\* 80 mg/m<sup>2</sup>/j à J1,8,15 (J1=J28)
- **Irinotecan**\*\* 350 mg/m<sup>2</sup>/3sem / **FOLFIRI**\*\*
- **Docetaxel**\*\* 75 mg/m<sup>2</sup>/3 sem
- **Ramucirumab** monothérapie \*\*\*

\* ASMR V

\*\* Pas d'AMM dans le cancer gastrique

\*\*\* Service Médical Rendu jugé insuffisant par la Commission de transparence- non remboursé.

---



# Traitement 2<sup>ème</sup> ligne

Auteur Année	N	Traitement	Survie globale	HR [95%CI]	p
<b>Thuss- Patience</b> 2011	40	- Irinotecan - BSC	4 mois 2.4 mois	<b>0,48</b> 0.25–0.92	0,012
<b>Kang</b> 2012	202	- Docetaxel/ Irinotecan - BSC	5.3 mois 3.8 mois	<b>0,657</b> 0.485-0.891	0,007
<b>Ford</b> 2014	168	- Docetaxel - BSC	5.2 mois 3.6 mois	<b>0,67</b> 0.49–0.92	0,01
<b>Fuchs</b> 2014	355	- Ramucirumab - Placebo	5.2 mois 3.8 mois	<b>0,776</b> 0,603-0,998	0,047
<b>Wilke</b> 2014	665	- Pacltxl + Ramu - Pacltxl + Pbo	9.6 mois 7.4 mois	<b>0,807</b> (0.678-0.962)	0,017

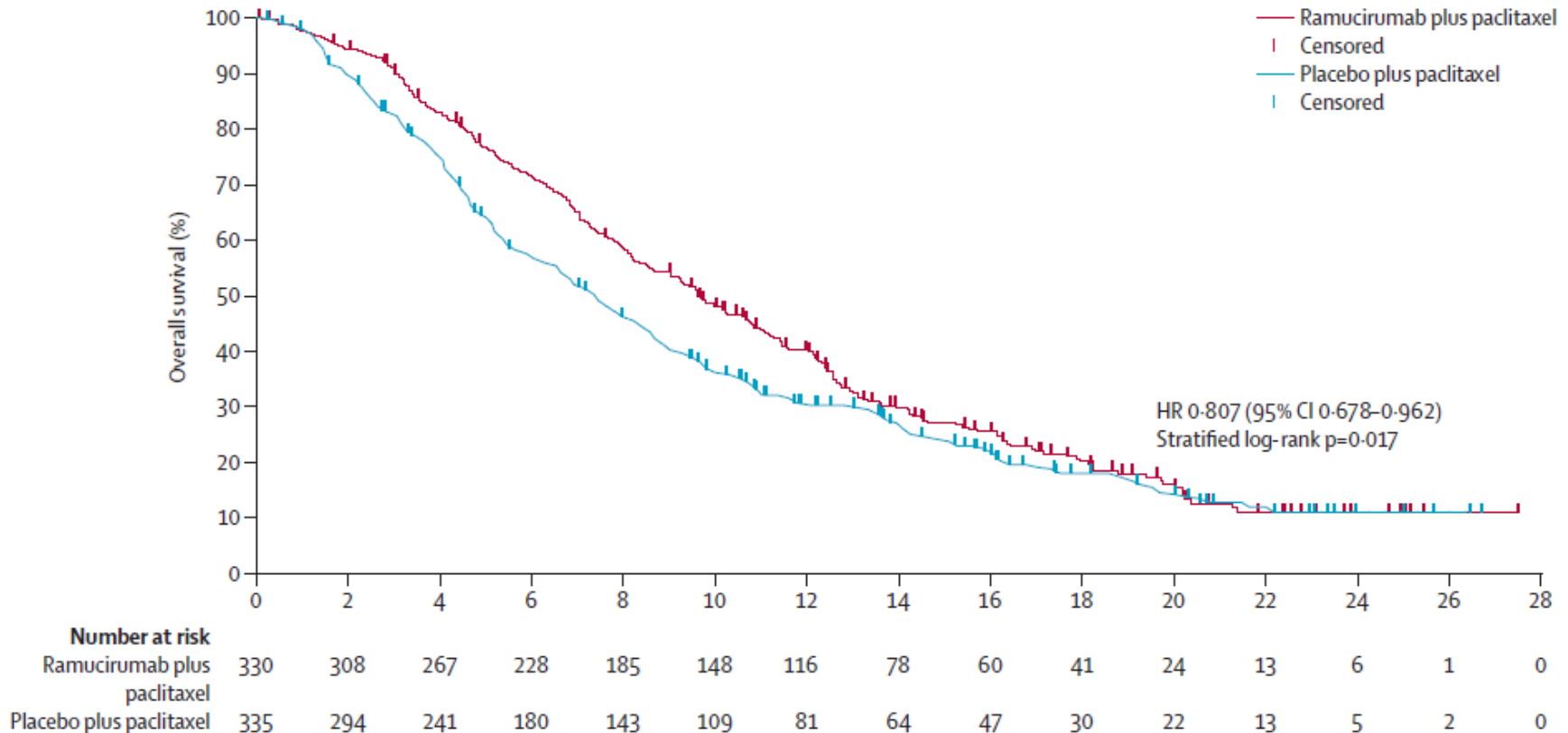


# Ramucirumab + paclitaxel

Augmentation significative de la survie avec le ramucirumab

HR 0.807;  $p=0.017$

Survie médiane 9.6 mois *versus* 7.4 mois



# Ramucirumab + paclitaxel

	RAM + PACLITAXEL (N=327)		PBO + PACLITAXEL (N=329)	
	Tous grades (%)	Grade ≥3 (%)	Tous grades (%)	Grade ≥3 (%)
<b>Fatigue</b>	<b>57</b>	<b>12</b>	<b>44</b>	<b>5</b>
<b>Neuropathie</b>	<b>46</b>	<b>8</b>	<b>36</b>	<b>5</b>
<b>Neutropénie</b>	<b>54</b>	<b>41</b>	<b>31</b>	<b>19</b>
<b>Douleurs abdominales</b>	<b>36</b>	<b>6</b>	<b>30</b>	<b>3</b>
<b>Protéinurie</b>	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
<b>HTA</b>	<b>25</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>Saignements</b>	<b>42</b>	<b>4</b>	<b>18</b>	<b>2</b>
<b>Perforations G</b>	<b>1.2</b>	<b>1.2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

# EN RESUME

**PS 0-1  
HER2 -**

**L1**

- **DCF**
- **TEF/TFOX**

**EOX**

**L2**

- **FOLFIRI  
(IRINOTECAN)**

**DELAI COURT  
OU NEUROPATHIE  
LIMITANTE**

- **DOCETAXEL ou  
PACLITAXEL**

**DELAI LONG  
PAS DE NEUROPATHIE**

- **PACLITAXEL + RAMUCIRUMAB**





# EN RESUME

## PS 0-2 HER2 -

**L1**

- **FOLFIRI**
- **FOLFOX**

**L2**

- **DOCETAXEL ou PACLITAXEL**
- **FOLFIRI**
- **PACLITAXEL + RAMUCIRUMAB\***

\* Si FOLFOX en 1<sup>ère</sup> ligne uniquement et PSI (AMM)



# Traitements 3<sup>ème</sup> ligne- PS0/1

<b>Auteur</b> Année	<b>N</b>	<b>Traitement</b>	<b>Survie globale</b>	<b>HR</b> <b>[95%CI]</b>	<b>p</b>
<b>Qin</b> 2015	273	- Apatinib* - Placebo	6.5 mois 4.7 mois	<b>0,709</b> (0.537-0.937)	0,0149

\* ITK anti VEGFR2, Ret, c-kit et c-src

<b>n</b>	<b>Traitement</b>	<b>ECOG-PS</b> <b>0</b>	<b>ECOG-PS</b> <b>1</b>	<b>ECOG-PS</b> <b>2</b>
185	- Apatinib	27%	73%	0
92	- Placebo	16%	84%	0



# Conclusion- Cancer gastrique avancé

---

- ▶ L'état général et le statut HER2 guident le choix de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.
- ▶ Les sels de platine, l'irinotecan, les taxanes et le 5FU sont les principales drogues utilisées en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne.
- ▶ Il existe un réel intérêt de l'association du ramucirumab au paclitaxel en 2<sup>ème</sup> ligne mais des incertitudes sur son remboursement en France.
- ▶ Les patients peuvent bénéficier de traitements innovants dans les essais cliniques.

