Prise en charge de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac.

Hôpitaux de Toulouse

Rosine Guimbaud
(CHU Toulouse)

Université de Toulouse

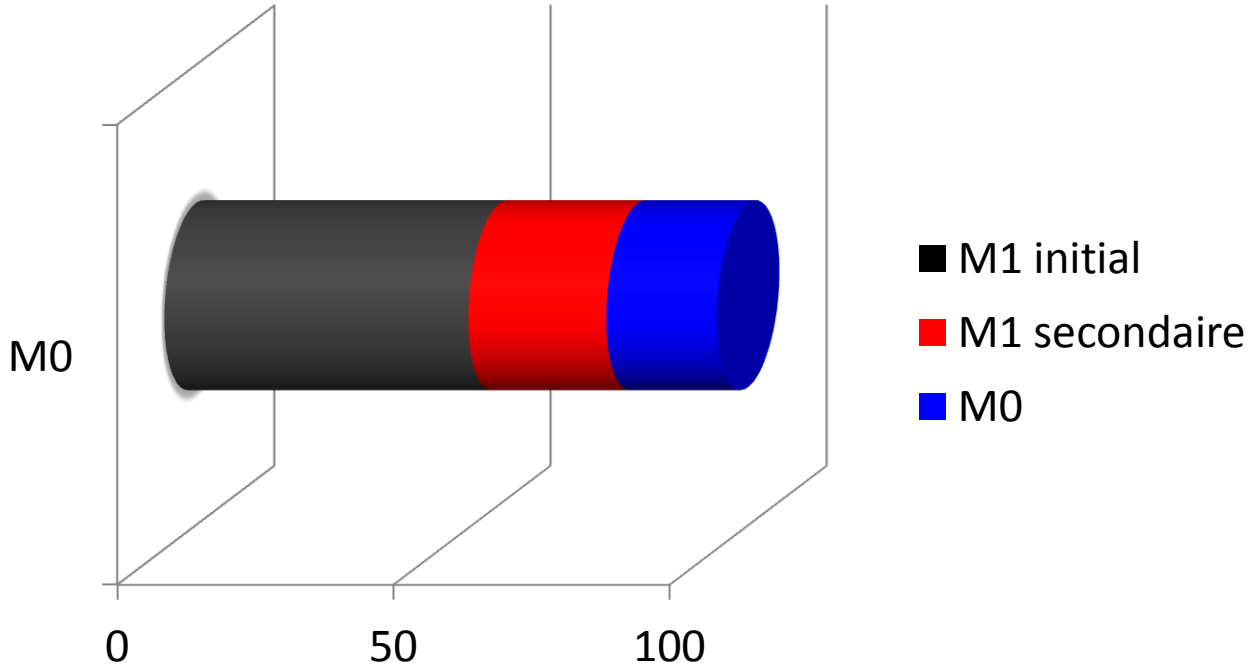
Université Paul Sabatier
TOULOUSE III

Cancer Gastrique

15 % de cancers digestifs

M : 9ème cancer

F : 13ème cancer



Survie médiane

Chimio PALLIATIVE

		Chimio	BSC
Murad Cancer 1993	FAMTX	30	10
Pyrhonen BJC 1995	FEMTX	21	20
Scheithauer Ann Hematol 1996	ELF	52	51
Glimelius Ann Oncol 1997	ELF FULv	31	30

4 essais randomisés
CHIMIO vs B.S.C.
(n : 134 vs 111)

Chimiothérapie PALLIATIVE …

		Chimio	BSC	HR	95%CI
Murad Cancer 1993	FAMTX	30	10	0,33	0,17 - 0,64
Pyrhonen BJC 1995	FEMTX	21	20	0,25	0,25 - 0,47
Scheithauer Ann Hematol 1996	ELF	52	51	0,49	0,33 - 0,74
total		**103**	**81**	**0,39**	**0,28 - 0,52**

Efficace : 11 mois vs 4,3 mois, $p < 0,00001$

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;3:CD004064

Chimiothérapie PALLIATIVE …

		Chimio	BSC	HR	95%CI
Murad Cancer 1993	FAMTX	30	10	0,33	0,17 - 0,64
Pyrhonen BJC 1995	FEMTX	21	20	0,25	0,25 - 0,47
Scheithauer Ann Hematol 1996	ELF	52	51	0,49	0,33 - 0,74
total		**103**	**81**	**0,39**	**0,28 - 0,52**

Efficace : & qualité de vie
11 mois vs 4,3 mois, p < 0,00001
pour des malades sélectionnés

< 1 an

Index pronostique

4 facteurs de mauvais pronostic :

- **PS OMS 2 or 3**
- **Métastases hépatiques**
- **Carcinose péritonéale**
- **Phosph. Alcalines > 100 UI**

1080 patients

ECF vs FAMTX
ECF vs MCF
Fuc vs FUcMMC

➔ 0 = bon	**11,8 mois**
➔ 1 ou 2 = moyen	**7,4 mois**
➔ 3 ou 4 = mauvais	**4,1 mois**

Chau et al. J Clin Oncol 2004

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

+ Targeted therapies…
(HER2)

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

=

- **FAMTX** (5FU + Doxorub + HD Metho.)
- **FUP** (5FU + Cisplatin)
- **ECF** (Epirubicin + Cisplatin + 5FU)
- **ELF** (Etoposide + Leucoverin + 5FU)
- **EAP** (Etoposide + Doxo. + Cisplatin)

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

=

- **FAMTX** (5FU + Doxorub + HD Metho.)
- **FUP** (5FU + Cisplatin)
- **ECF** (Epirubicin + Cisplatin + 5FU)
- **ELF** (Etoposide + Leucoverin + 5FU)
- **EAP** (Etoposide + Doxo. + Cisplatin)

Méta-analyse US

VOLUME 24 · NUMBER 18 · JUNE 20 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data

Anna D. Wagner, Wilfried Grothe, Johannes Haerting, Gerhard Kleber, Axel Grothey, and Wolfgang E. Fleig

- **Polychemo** > single drug
- Combination **5FU / CDDP / Anthra** > 5FU / CDDP
- Combination **5FU / CDDP / Anthra** > 5FU / Anthra

Wagner A et al. J Clin Oncol 2006

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;3:CD004064

Méta-analyse GASTRIC

(Données individuelles)

Résultats

49 essais randomisés éligibles (7120 patients) identifiés

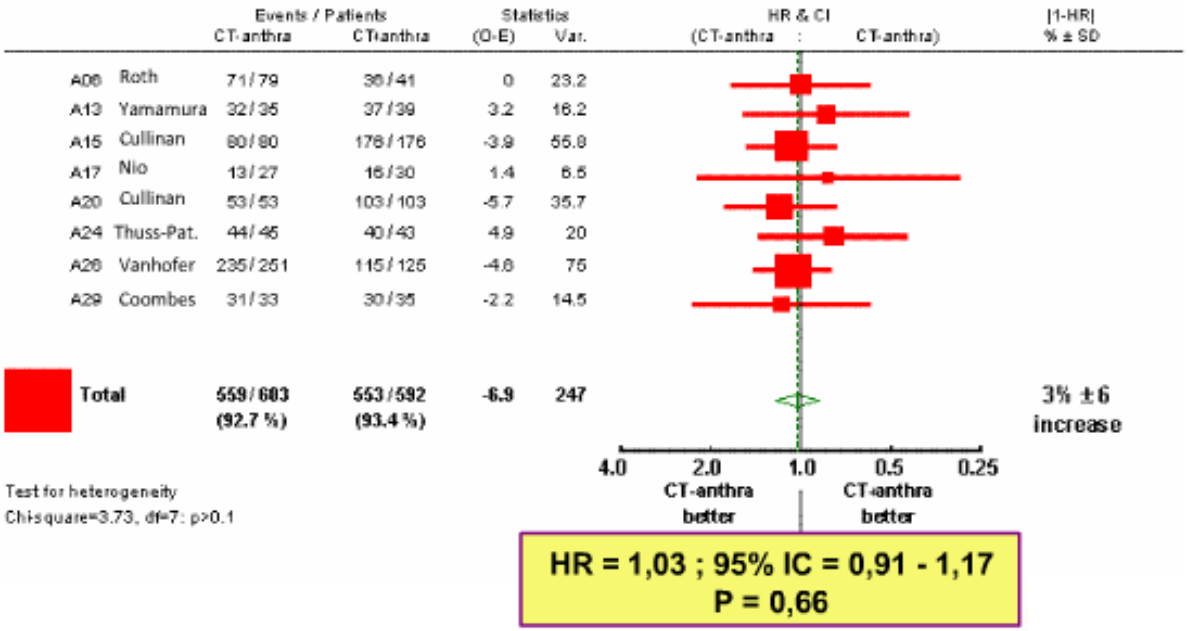
↓

données individuelles de 18 essais (3226 patients) 45%

(suivi médian 8,1 mois)

CT sans anthracyclines *vs* CT avec anthracyclines

7 essais = 1195 patients



HR = 1,03 ; 95% IC = 0,91 - 1,17
P = 0,66

O. Bouché JFHOD 2009

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

=

- **FAMTX** (5FU + Doxorub + HD Metho.)
- **FUP** (5FU + Cisplatin)
- **ECF** (Epirubicin + Cisplatin + 5FU)
- **ELF** (Etoposide + Leucoverin + 5FU)
- **EAP** (Etoposide + Doxo. + Cisplatin)

Kang et al, ASCO 2006

Cap - P

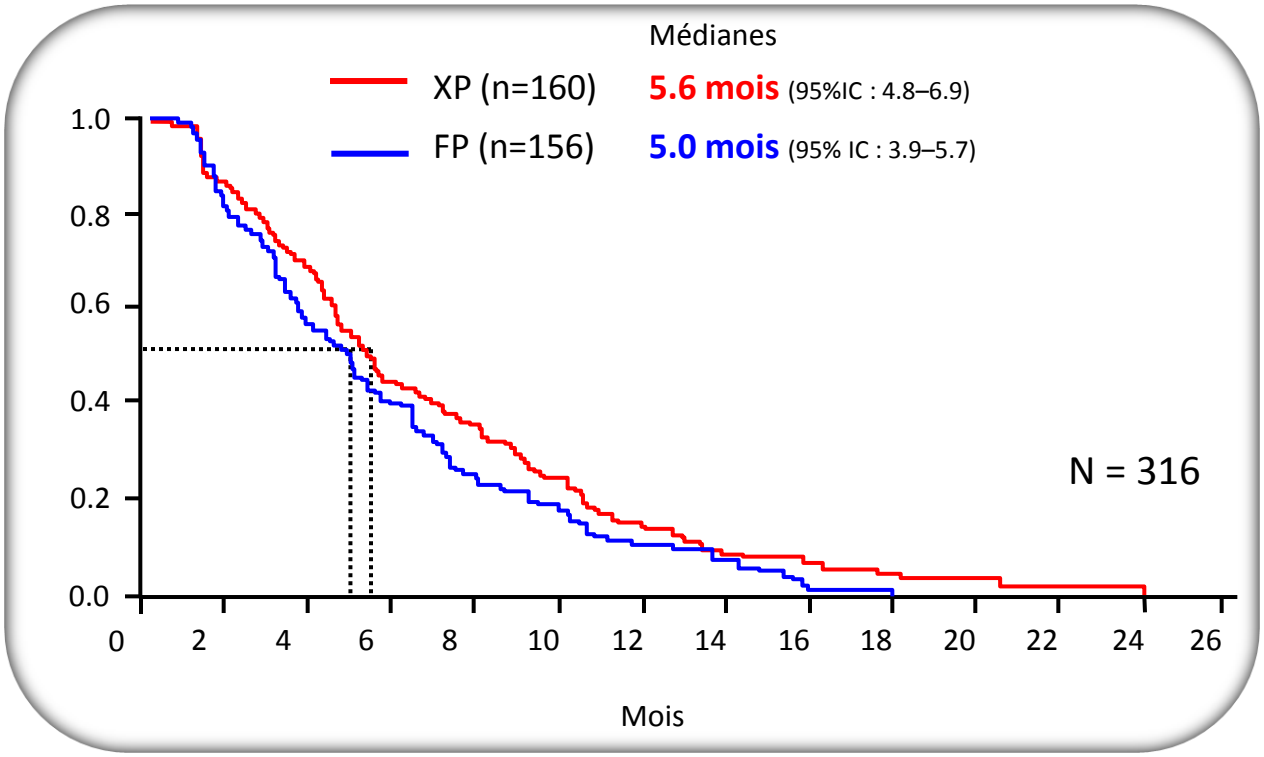
Taieb J et al, Ann Oncol. 2002 Aug;13(8):1192-6.

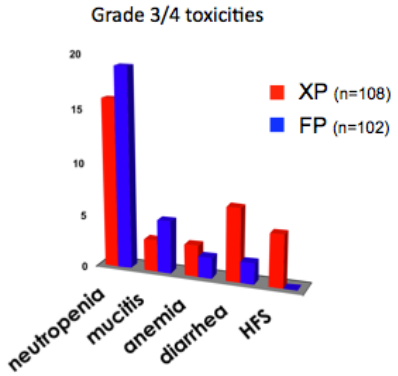
LV5FU2 - P

Essai de Non Infériorité : XP versus FP
(étude ML17032)

Cisplatine : 80 mg/m2 à J1
+ Xeloda : 2g/m2 J1 -14
Ou + 5FU : 800 mg/m2 J1 – 5
Toutes les 3 semaines

SSP (objectif principal) :

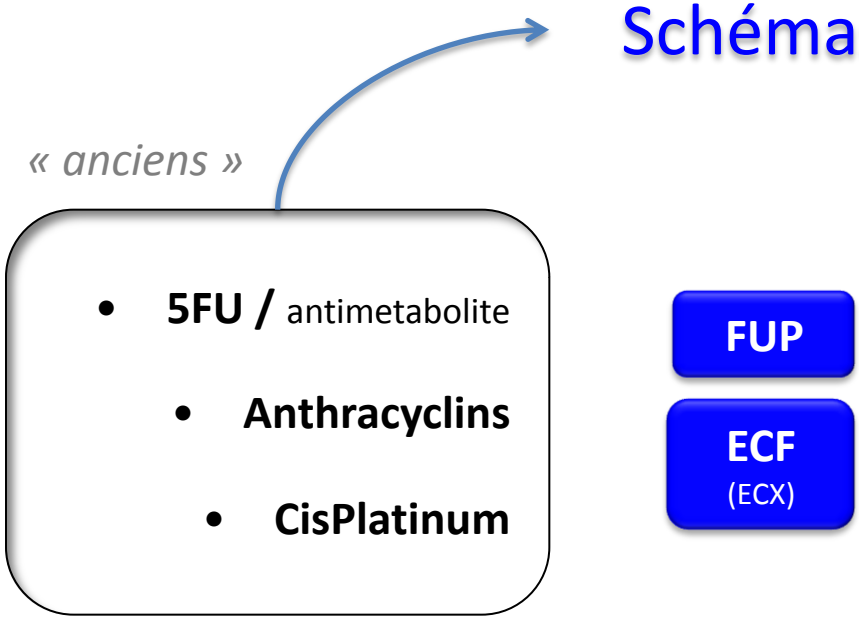




Survie Globale médiane (mois) :	**10,5** (9,3-11,2)	**9,3** (7,4-10,6)

Kang et al, Ann Oncol; 20: 666–673, 2009

Chimiothérapies palliatives



Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

FUP

ECF
(ECX)

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

FUP

ECF
(ECX)

« modernes »

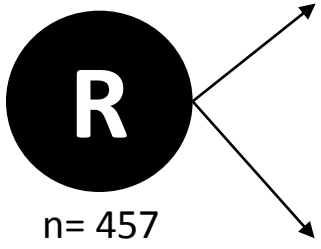
- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

VOLUME 24 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2006
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Essai Tax325

Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group

TAXANES
(Docetaxel / Taxotere®)



Docétaxel 75 mg/m² J1
CDDP 75 mg/m2 J1
5FU 750 mg/m2 PC J1 à J5
/ 3 sem

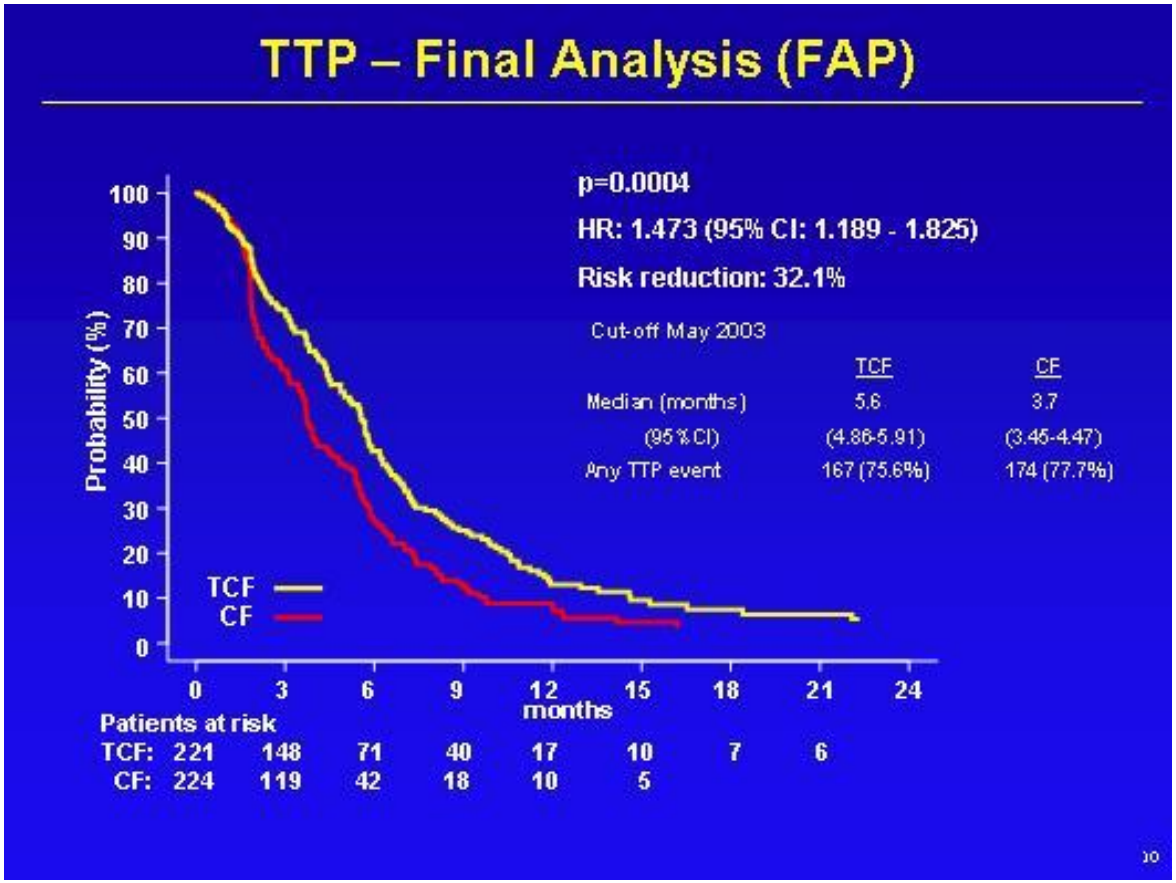
CDDP 100 mg/m2 J1
5FU 1000 mg/m2 PC J1 à J5
/ 4 sem

Objectif Principal
= TTP
(Time To Progression)

Moiseyenko V et al, ASCO 2005
Van Cutsem E et al. JCO 2006; 24: 4991-7

Essai Tax325

Objectif principal : temps jusqu'à progression



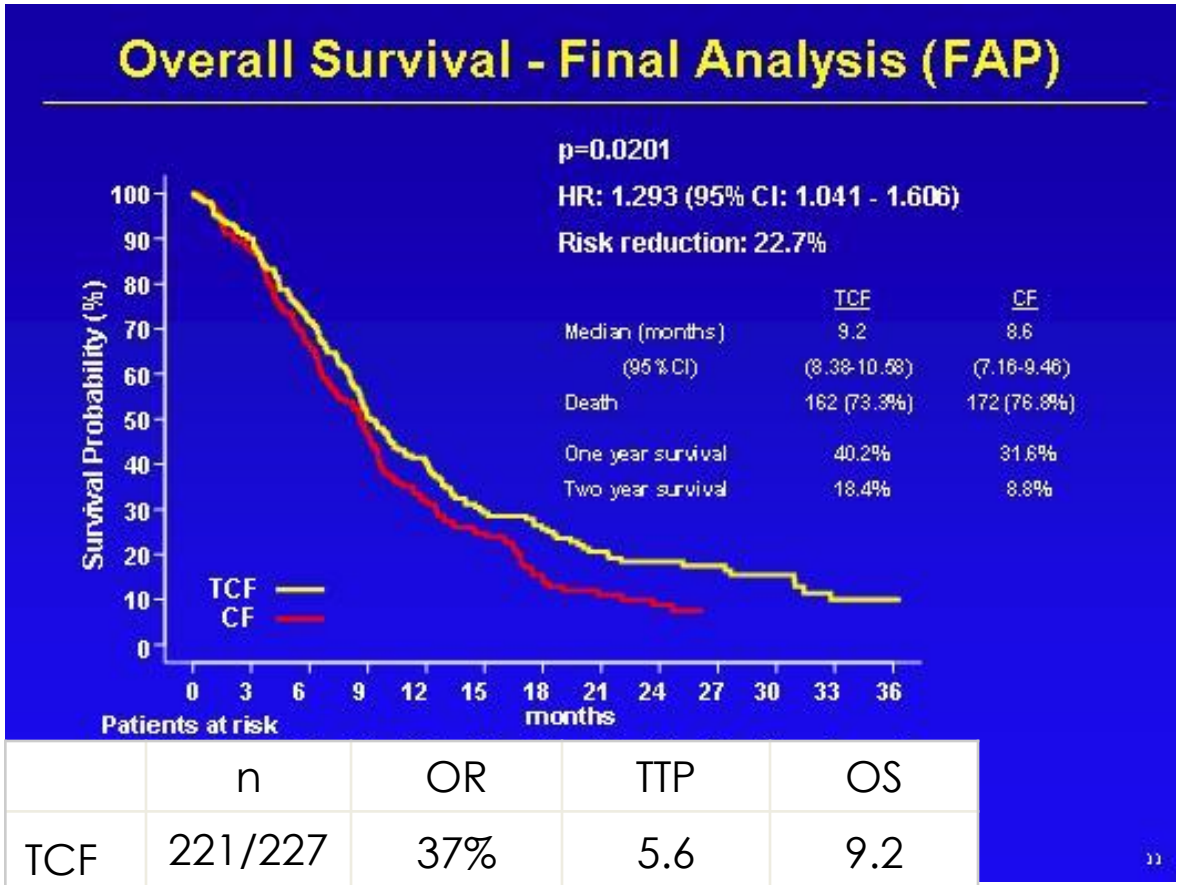
Docétaxel 75 mg/m² J1
CDDP 75 mg/m2 J1
5FU 750 mg/m2 PC J1 à J5
/ 3 sem

CDDP 100 mg/m2 J1
5FU 1000 mg/m2 PC J1 à J5
/ 4 sem

Moiseyenko V et al, ASCO 2005
Van Cutsem E et al. JCO 2006; 24: 4991-7

Essai Tax325

Objectifs II : Survie globale, taux de réponse



	n	OR	TTP	OS
TCF	221/227	37%	5.6	9.2
		0.01	*0.0004*	*0.02*
CF	224/230	25%	3.7	8.6

Docétaxel 75 mg/m² J1
CDDP 75 mg/m2 J1
5FU 750 mg/m2 PC J1 à J5
/ 3 sem

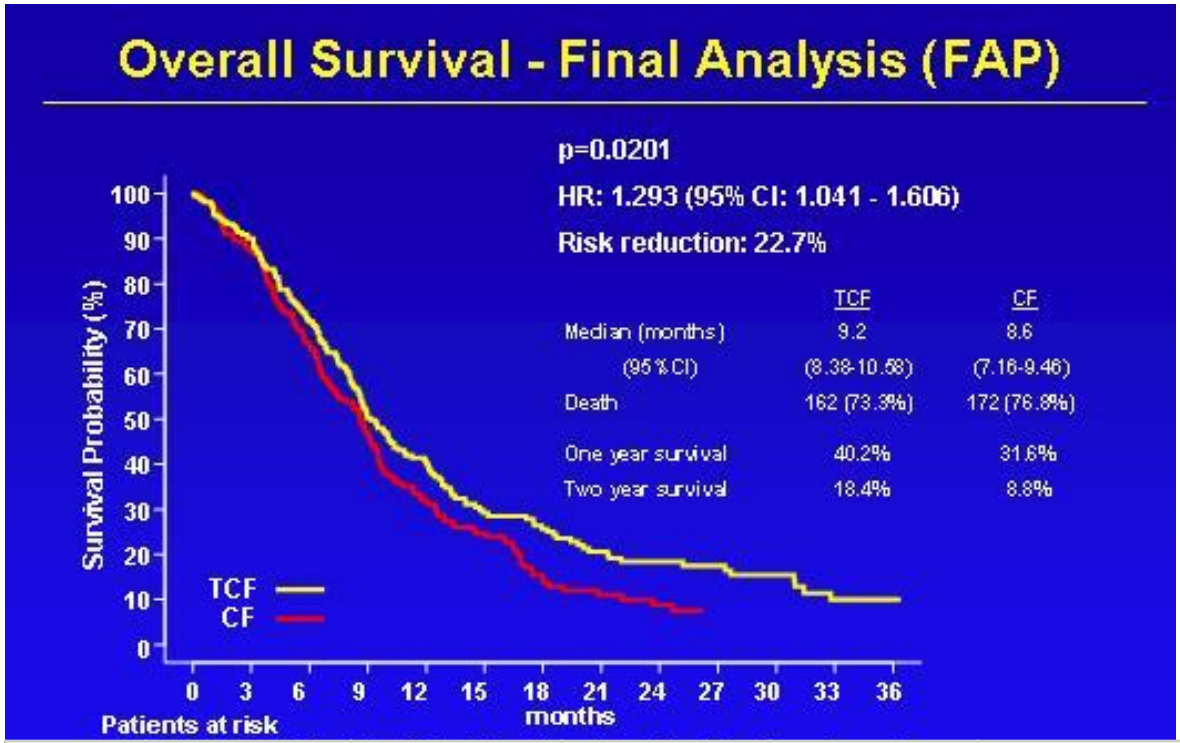
CDDP 100 mg/m2 J1
5FU 1000 mg/m2 PC J1 à J5
/ 4 sem

Moiseyenko V et al, ASCO 2005

Van Cutsem E et al. JCO 2006; 24: 4991-7

Essai Tax325

Mais…



Docétaxel 75 mg/m² J1
CDDP 75 mg/m2 J1
5FU 750 mg/m2 PC J1 à J5
/ 3 sem

CDDP 100 mg/m2 J1
5FU 1000 mg/m2 PC J1 à J5
/ 4 sem

	n	OR	TTP	OS	Tox grade 3-4
TCF	221/227	37% *0.01*	5.6 *0.0004*	9.2 *0.02*	Non hematol : 81% / hematol 82% (30% neutropénies fébriles)
CF	224/230	25%	3.7	8.6	Non hematol : 75% Hematol : 56% (13% neutropénies fébriles)

Alternatives au DCF

Moins toxiques et aussi efficaces ?

Quelques exemples…

Cancer. 2010 Mar 15;116(6):1446-53.

Weekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as initial therapy for patients with advanced gastric and esophageal cancer.

Overman MJ, Kazmi SM, Jhamb J, Lin E, Yao JC, Abbruzzese JL, Ho L, Ajani J, Phan A.

Br J Cancer. 2010 Feb 2;102(3):475-81. Epub 2010 Jan 12.

Randomised, non-comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: the AGITG ATTAX trial.

Tebbutt NC, Cummins MM, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V, Gibbs D, Stockler M, Gebski V, Zalcberg J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.

J Exp Clin Cancer Res. 2009 Mar 9;28:34.

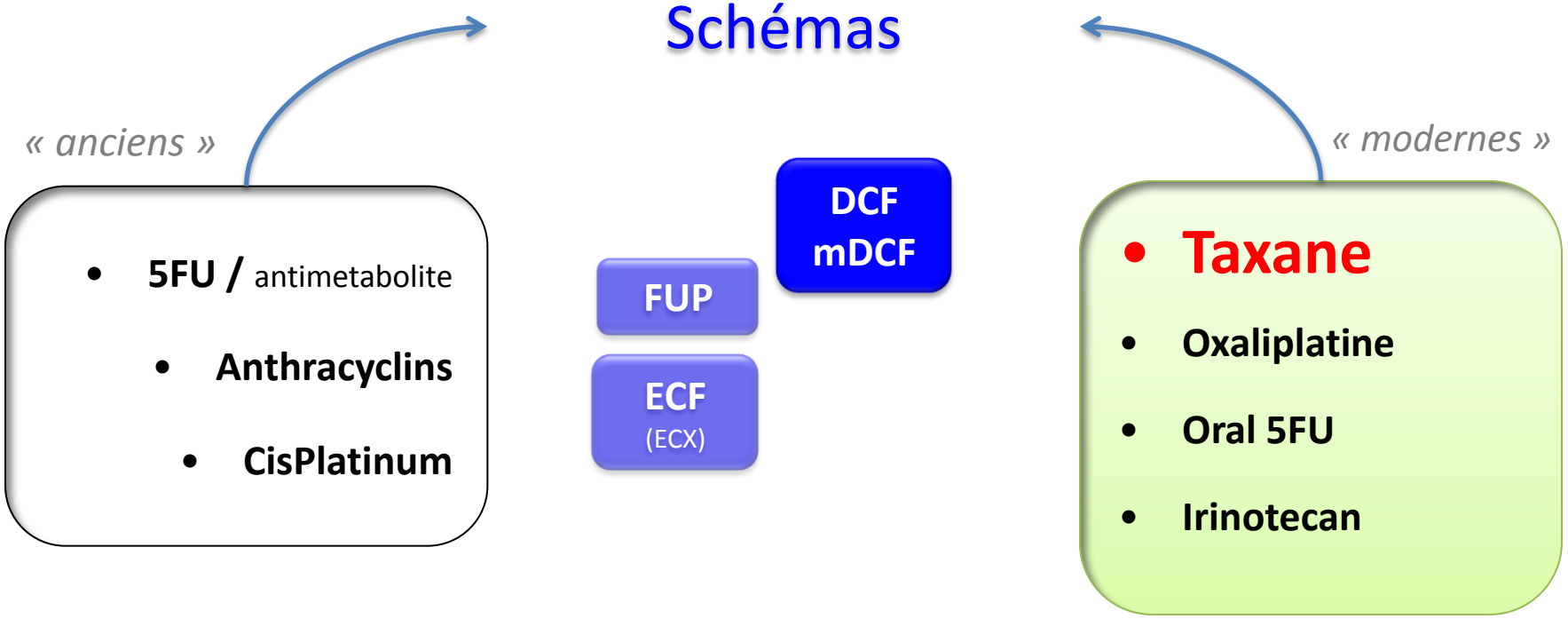
Phase II study of epirubicin, oxaliplatin and docetaxel combination in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.

Di Lauro L, Giacinti L, Arena MG, Sergi D, Fattoruso SI, Giannarelli D, Lopez M.

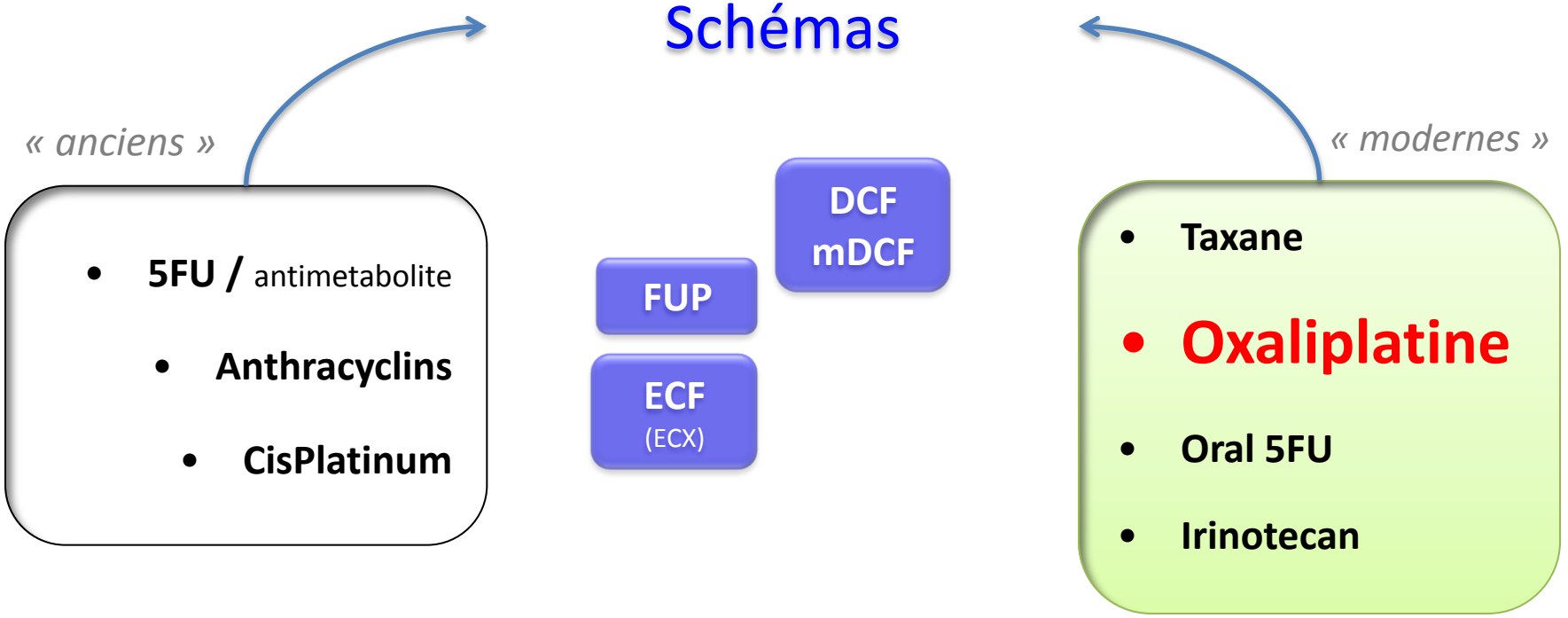
P236 – JFHOD 2011
S. Pernot et al

T-FOX
(Tax 50mg/m^2 + FOLFOX4)
N = 46

Chimiothérapies palliatives



Chimiothérapies palliatives



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer

David Cunningham, M.D., F.R.C.P., Naureen Starling, M.R.C.P.,

REAL 2

Oxaliplatine

(Eloxatine®)

Objectif Principal
= Survie Globale

Non infériorité

ECF

E : Epirubicine 50mg/m², C : Cisplatine 60mg/m², F : 5FUc 200mg/m²/j

EOF

O : Eloxatin 130 mg/m² / 3 sem.

ECX

X : Xeloda 1000 mg/m²/j

EOX

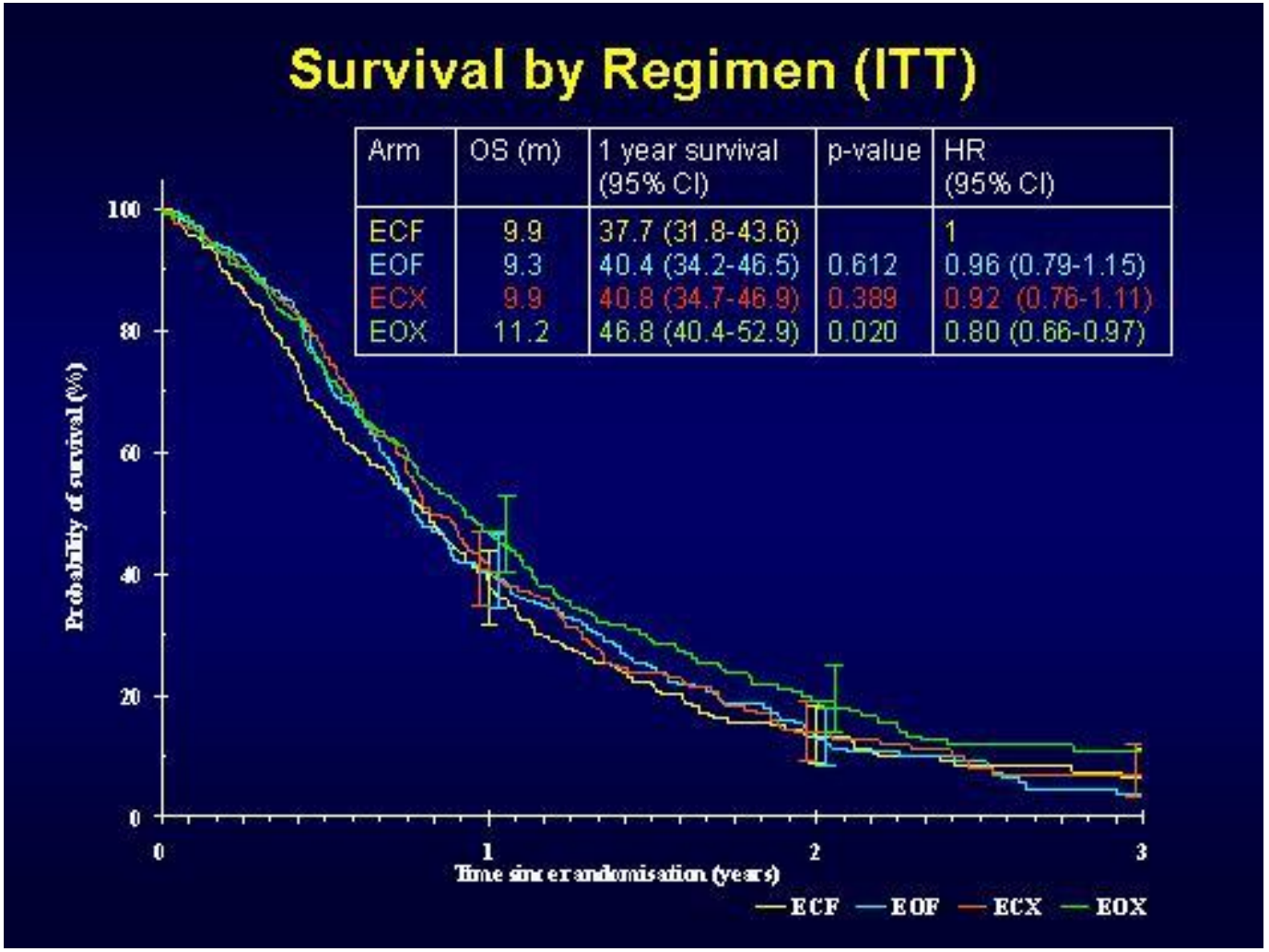
5FU
vs
X

N = 1002

Cisplatine vs **Oxaliplatine**

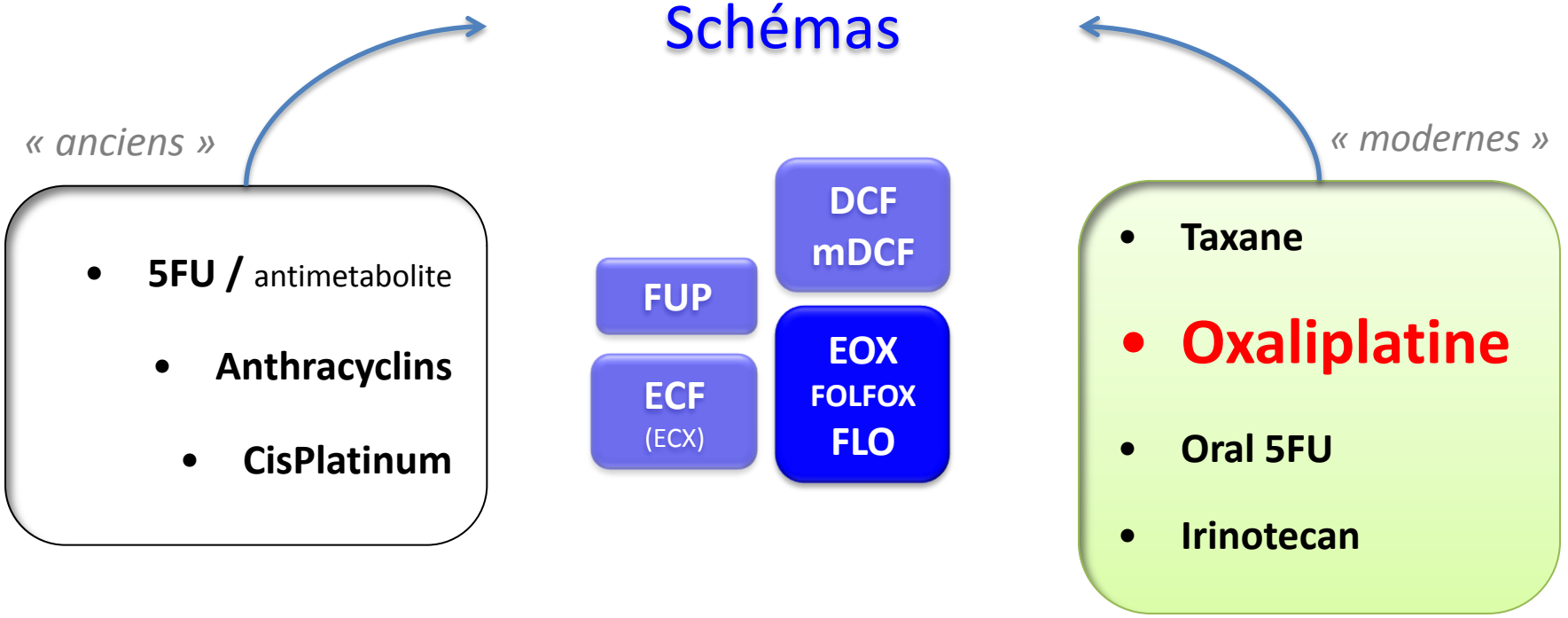
N Engl J Med 358;1 january 3, 2008

REAL-2 trial



ASCO 2006 - D. Cunningham et al., abstract 4017 actualisé

Chimiothérapies palliatives



Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

FUP

ECF (ECX)

DCF
mDCF

EOX
FOLFOX
FLO

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

FUP

ECF
(ECX)

DCF
mDCF

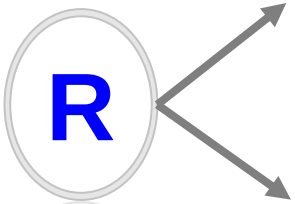
EOX
FOLFOX
FLO

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

Stratification :

- Mesurable or not
- PS $_{WHO}$ 0-1 or 2
- Adj (R)CT or not
- Linitis or not
- Cardial or gastric
- Center



A: ECX until progression ; then **FOLFIRI** 2d line

B: FOLFIRI until progression ; then **ECX** 2d line

ECX : D1 = Epirubicin 50 mg/m² (15 min.), Cisplatin 60 mg/m² (1 h) ; D2 to 15 : Capecitabine 1 g/m² x 2/d. D1 = D21
Cumulated dose of Epirubicin < 900 mg/m² (max 18 cures)

FOLFIRI : D1 = Irinotecan 180 mg/m² (90 min) + LV 400 mg/m² (2h), 5FU b 400 mg/m², 5FU c.i. 2400 mg/m² (46h). D1 = D14

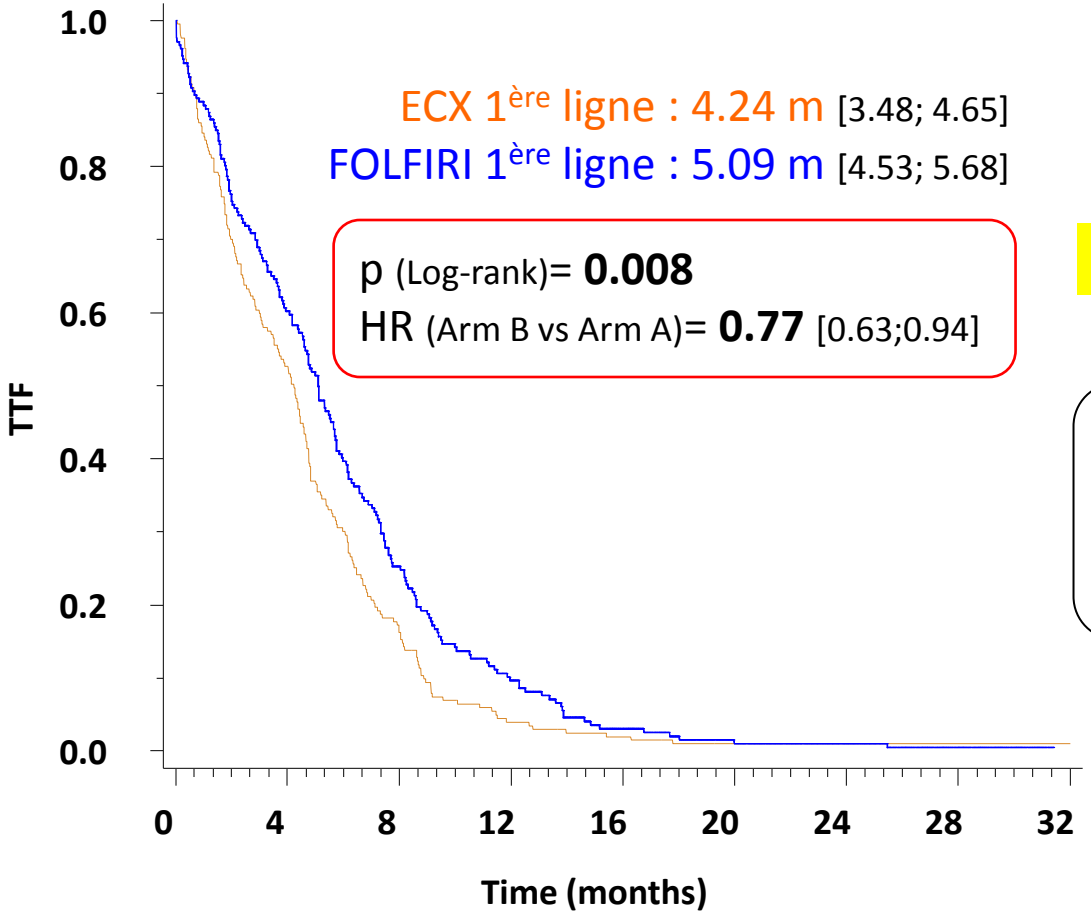
- **Objectif I :** Temps jusqu'à Echec Thérapeutique en 1ère ligne (**TET**)

Délai entre Randomisation et :
1/ Progression
Ou 2/ Arrêt traitement
Ou 3/ DC

- **Objectifs II :**
  - PFS, OS, (TTF 2d line)
  - Toxicité,
  - Taux de Réponse, QdV*
    - *QLQC30 et STO-22*

Objectif principal :

Temps jusqu'à échec thérapeutique en 1ère ligne :



ECX 1ère ligne : 4.24 m [3.48; 4.65]

FOLFIRI 1ère ligne : 5.09 m [4.53; 5.68]

p (Log-rank)= **0.008**

HR (Arm B vs Arm A)= **0.77** [0.63;0.94]

Bras A	209	108	33	8	4	2	1	1	1
Bras B	207	123	50	19	6	3	2	1	0

Moins de toxicités avec FOLFIRI

Survie Globale :

ECX 1ère ligne) : **9.49 m.** [8.77; 11.14]

FOLFIRI 1ère ligne) : **9.72 m.** [8.54; 11.27]

p (Log-rank)= 0.95

HR (B vs A)= 1.01 [0.82; 1.24]

=

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU /** antimetabolite
- **Anthracyclins**
- **CisPlatinum**

FUP

ECF
(ECX)

DCF
mDCF

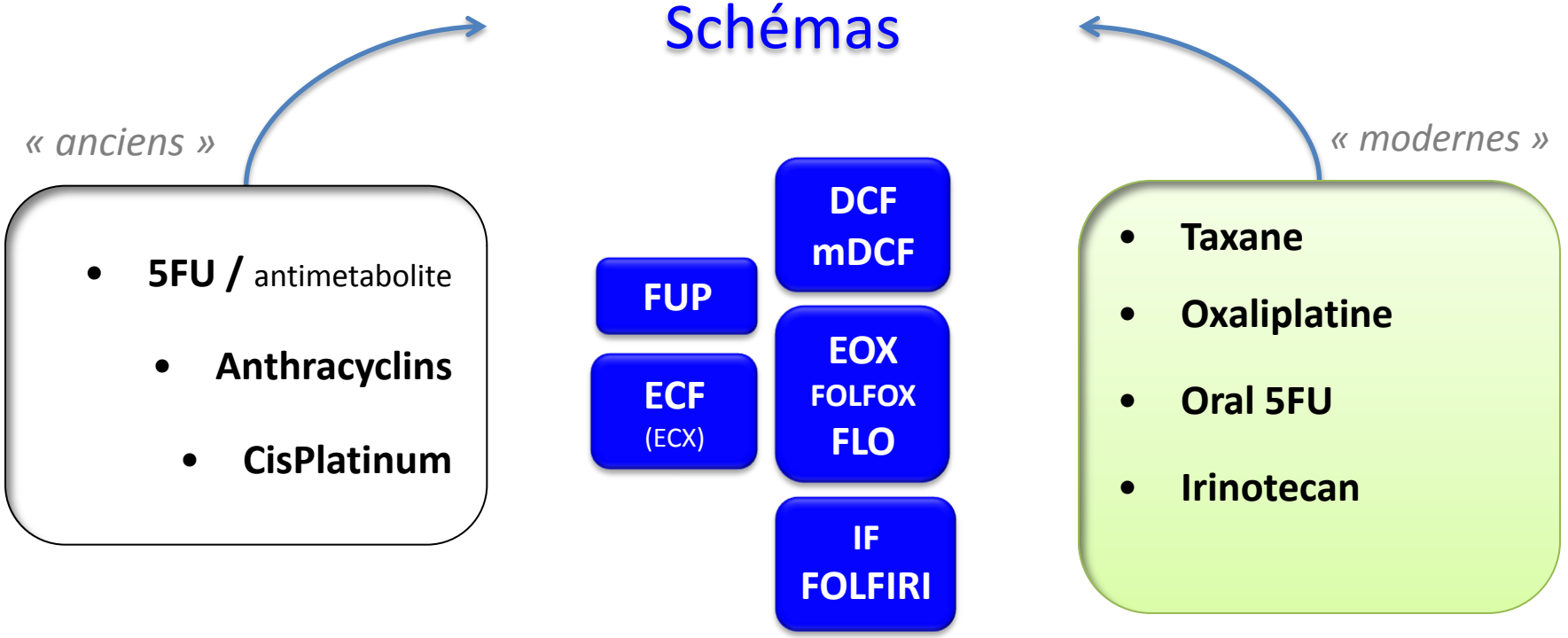
EOX
FOLFOX
FLO

IF
FOLFIRI

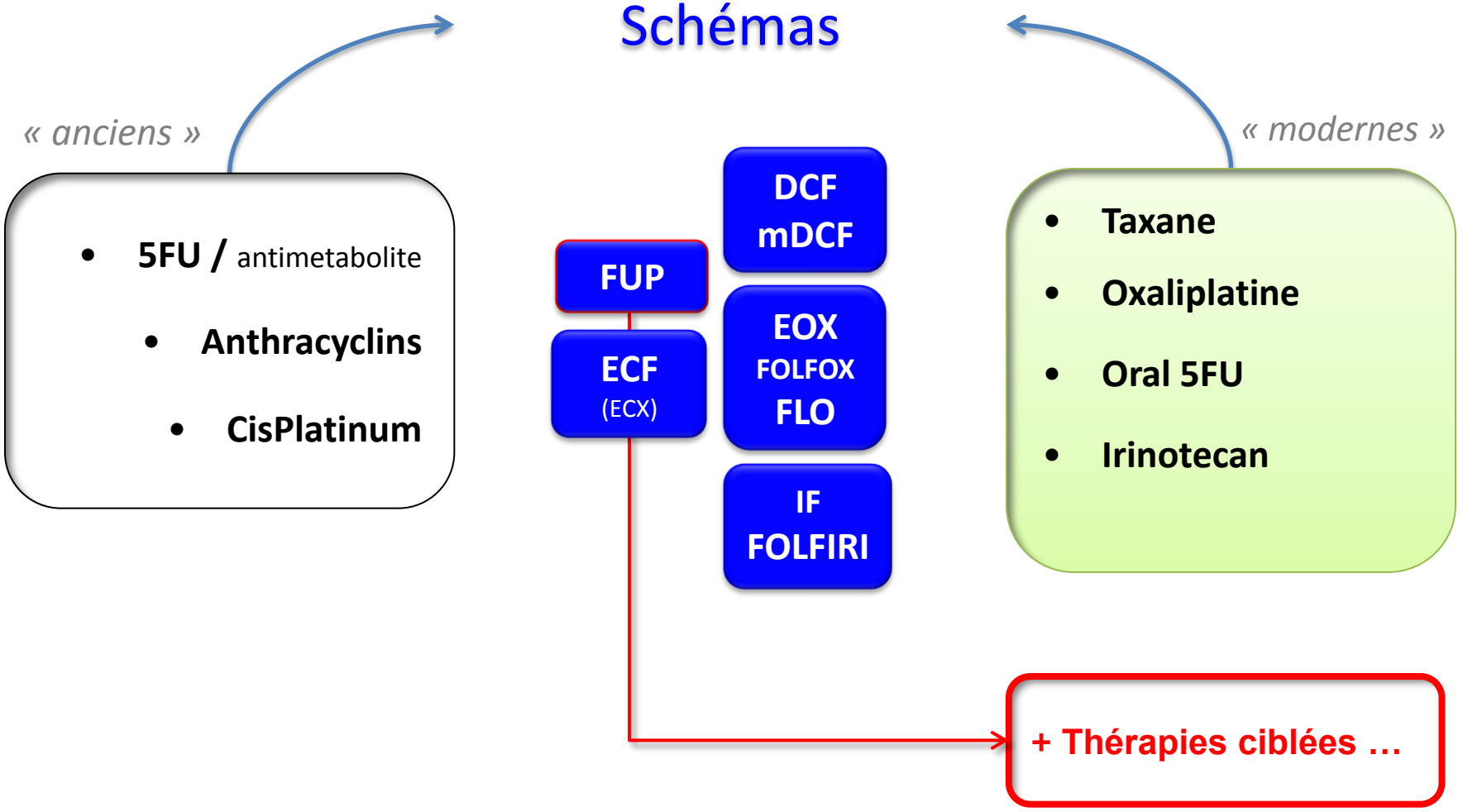
« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

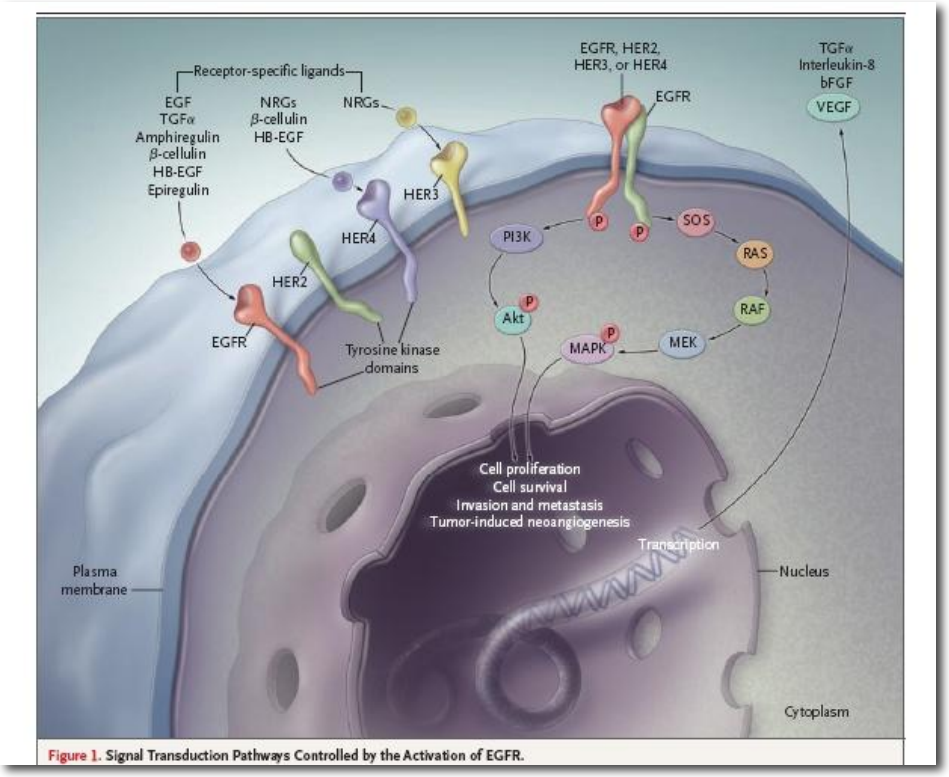
Chimiothérapies palliatives



Chimiothérapies palliatives
& thérapies ciblées

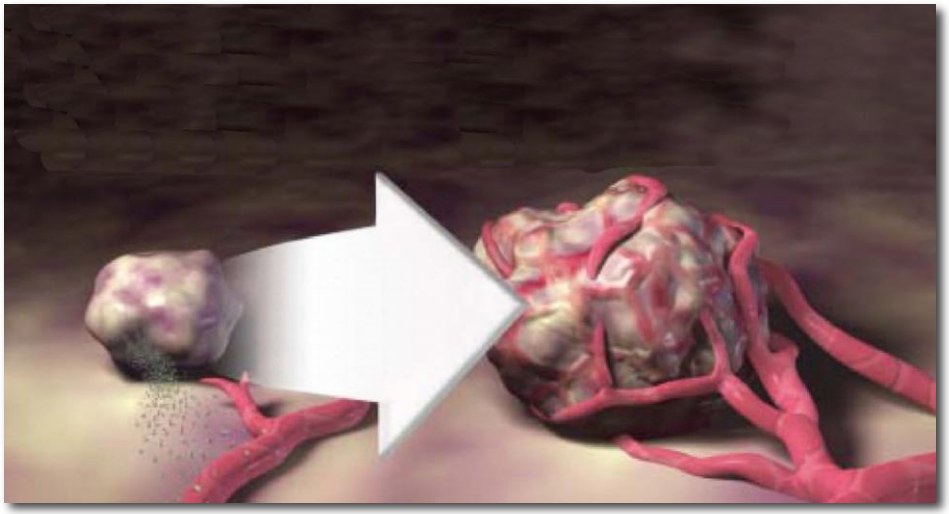


Les anti-HER



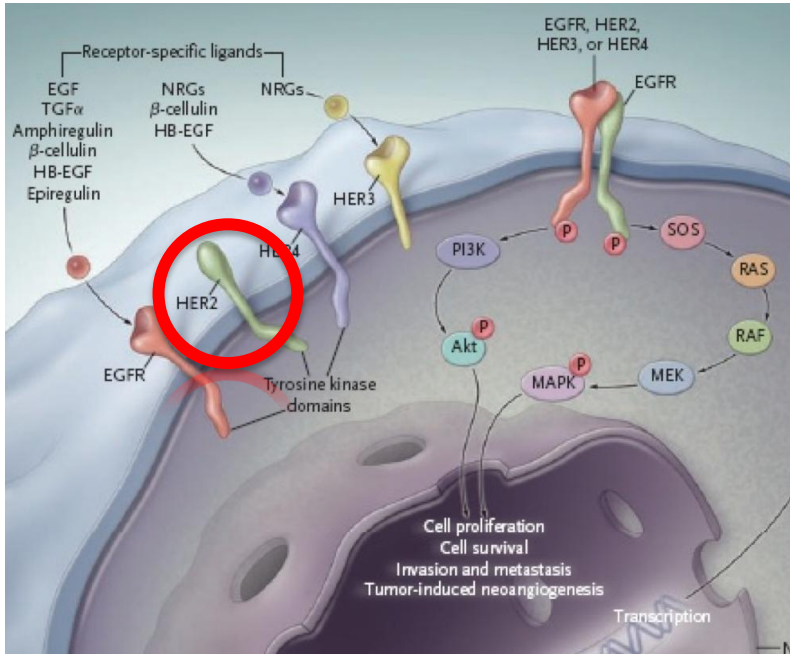
Anti-HER (Ac)

Les anti-angiogènes

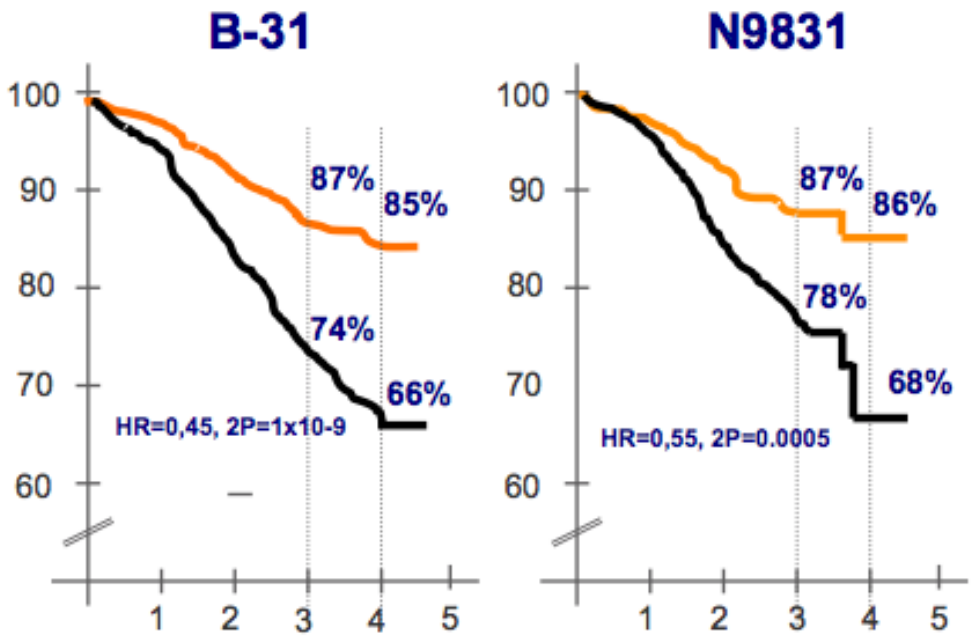


Anti-VEGF (Ac)

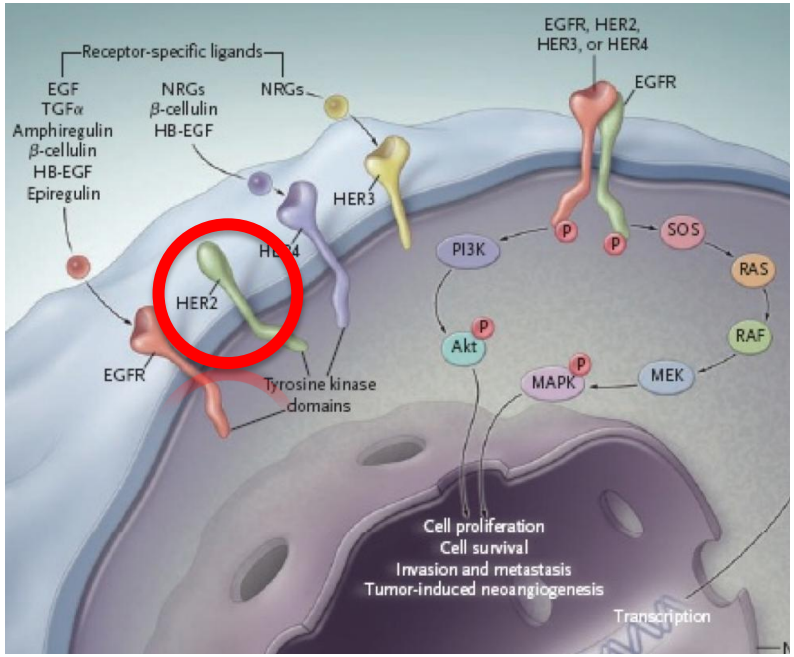
Ac anti-HER2 (Herceptine)



ASCO 2005 Cancer du sein (essais adjuvants)



Ac anti-HER2 : essai ToGA



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

Yung-Jue Bang, Eric Van Cutsem,* Andrea Feyereislova, Hyun C Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, Atsushi Ohtsu, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Giuseppe Aprile, Evgeny Kulikov, Julie Hill, Michaela Lehle, Josef Rüschoff, Yoon-Koo Kang, for the ToGA Trial Investigators†*

Lancet 2010; 376: 687–97

Phase III

1ère ligne (M+ ou LA)

ADK gastriques ou JOG surexprimant HER2

- IHC : HER2 3+
- ou FISH : + (même si HER2 : 0 ou + en IHC)

Soit **22%** des tumeurs testée

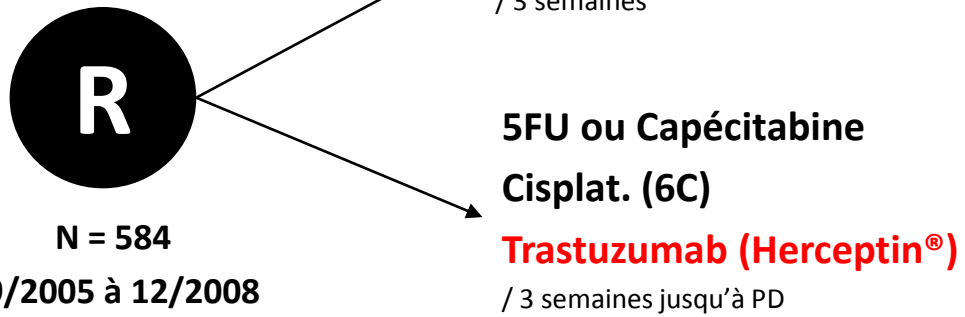
- 33% Cardia *vs* 21% Estomac, *p<0,001*
- 32% Intestinal *vs* 6% Diffus, *p<0,001*

Bang YJ et al. Lancet 2010 Aug 28;376(9742):687-97.

ToGA

Objectif : SG de 10 à 13 mois
(NB : revu par IDMC).

Stratification :
- Stade avancé / M+
- Estomac / JOG
- Mesurable / non
- ECOG 0-1 / 2
- Capé. / 5FU



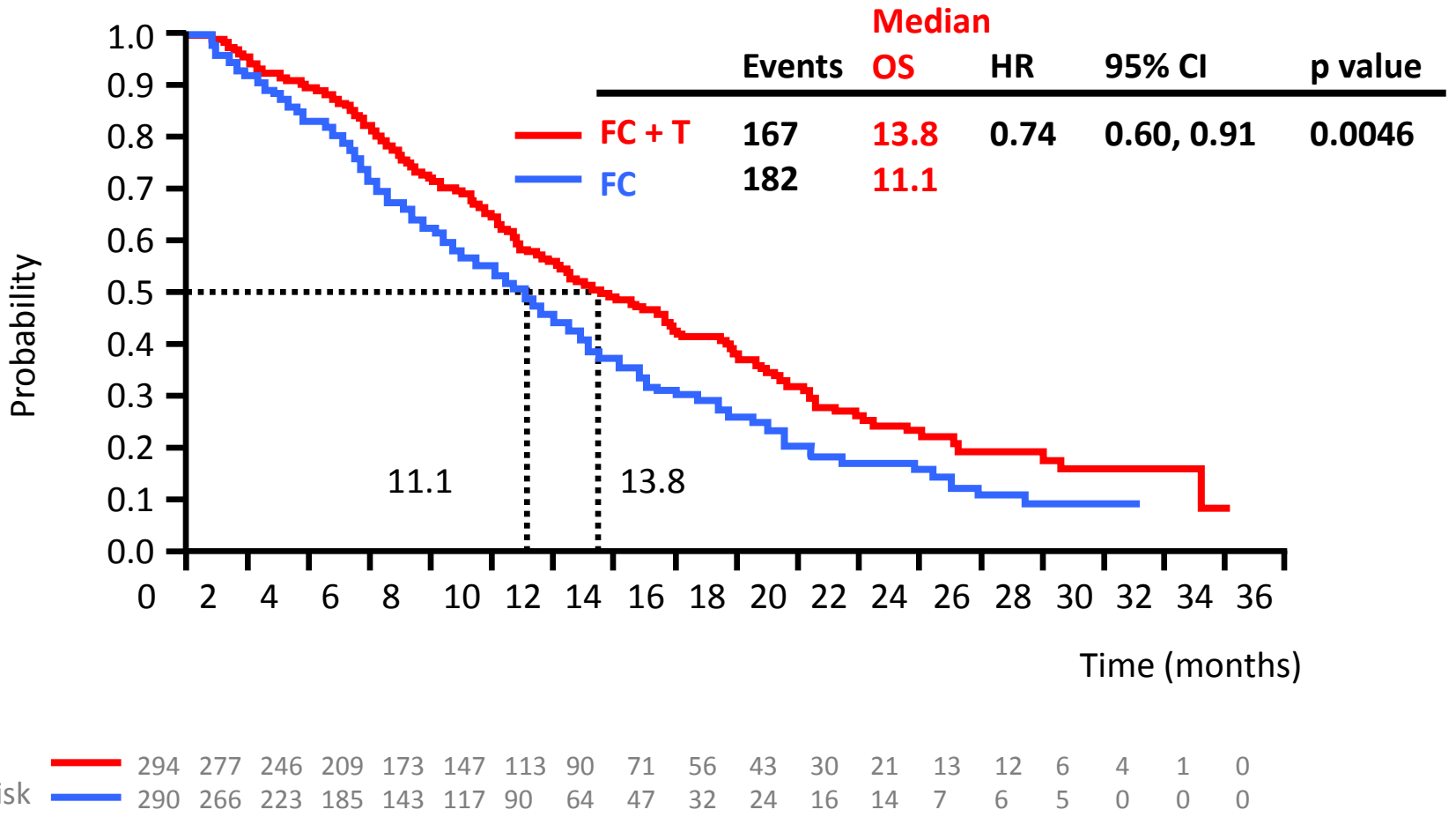
N = 584

09/2005 à 12/2008

NB : choix = 88% Capé - P et 12% 5FU - P

- *Capé 2000 mg/m² /j x 14j ou 5FU : 800 mg/m²/j x 5 j*
- *CDDP 80 mg/m² J1*
- *Trastuzumab 8 mg/kg J1 puis 6mg/kg / 3 sem.*

Survie Globale

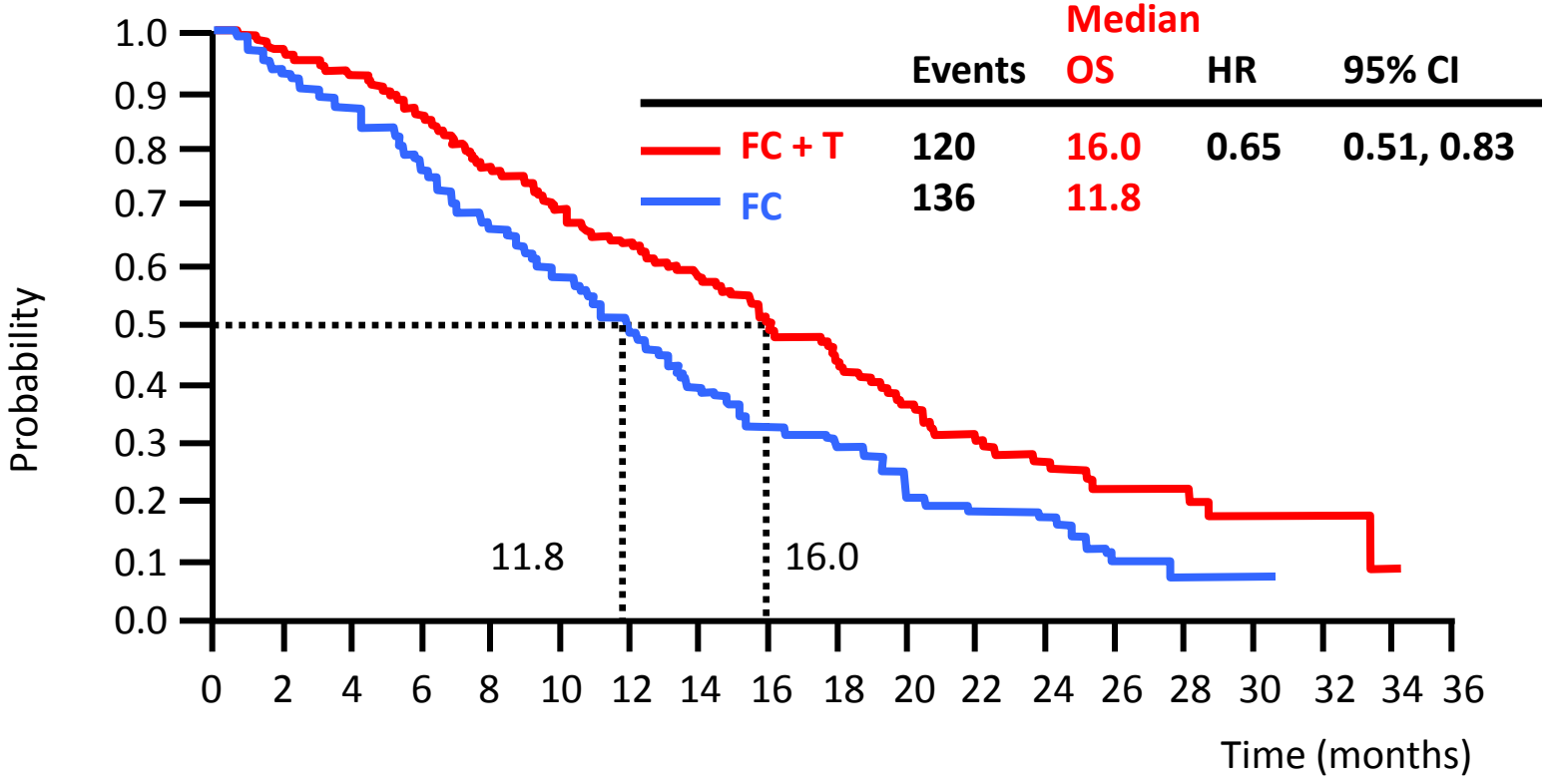


CI, confidence interval; T, trastuzumab

… Sans majoration de la toxicité.

Survie Globale des IHC2+/FISH+ ou IHC3+

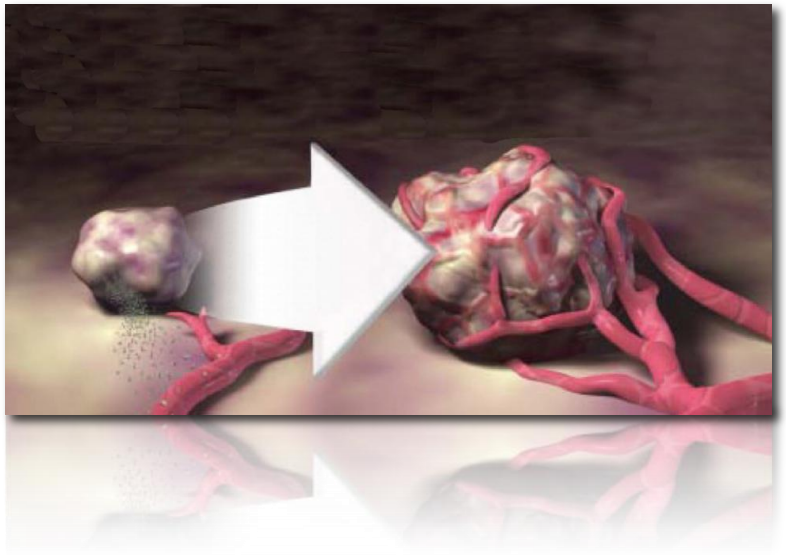
(analyse exploratoire planifiée)



Trastuzumab (herceptin®) & cancer gastrique

- ☛ 1ère thérapie ciblée efficace dans sous-groupe de K gastriques
- ☛ AMM (en association avec CF)
- ☛ Traitement de choix des K gastriques surexprimant **HER2** :
  - Formes intestinales > formes diffuses
  - IHC 3+ ou IHC 2+ et FISH+
- ☛ Recherche d'expression de HER2 à demander si indication de Ttt de 1ère ligne et pas de CI
  - Bloc tumoral paraffine / fixé par formol
  - Évaluation IHC (et HIS par FICH ou CISH si IHC 2+ : 10% des cas)

Ac anti-VEGF : essai AvaGast



Phase III

1ère ligne (M+ ou LA**)**

ADK gastriques ou JOG

Y. Kang et al., ASCO 2010, LBA #4007

AvaGast

Objectif : SG de xx à XX mois.

Stratification :
• …

R

N = 774

5FU ou Capécitabine
Cisplat. (6C)
Placebo
/ 3 semaines

5FU ou Capécitabine
Cisplat. (6C)
Bevacizumab (Avastin®)
/ 3 semaines jusqu'à PD

NB : choix = XX% Capé - P et XX% 5FU - P

- *Capé 2000 mg/m² /j x 14j ou 5FU : 800 mg/m²/j x 5j jusqu'à progression ou toxicité*
- *CDDP 80 mg/m² J1. max 6 cures*
- *Bevacizumab 7,5 mg/kg J1. Jusqu'à progression ou toxicité*

- Asie Pacifique : 50%
- Europe : 32%
- Amérique : 19%

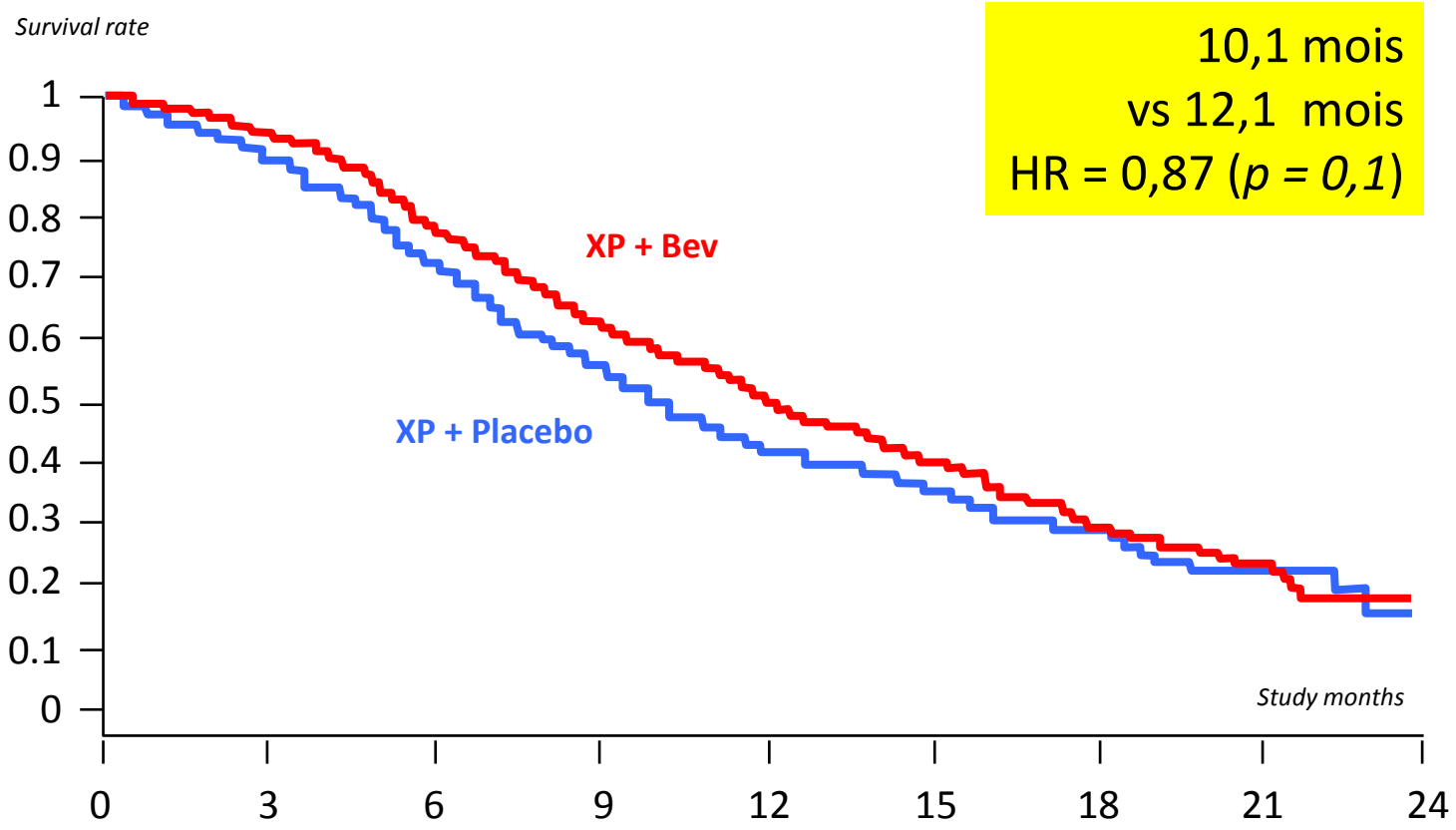
95% M+ •
IP OMS 1-0 : 95% •
Estomac : 87% / JOG 13% •
Intestinal : ~40% / diffus : ~50% •

TOXICITE	*XP + Placebo*	*XP + beva.*
HTA	0,5	6,2
Hémorragie	3,9	3,9
Cicatrisation	0	0,5
Perforation dig.	0,3	2,3
Thromb. Art.	2,1	1, 3
Thromb. Vei.	9,4	6,5
Mortalité 60 j.	5,8	3,1

Pas de surtoxicité vasculaire !

Y. Kang et al.*, ASCO 2010 , LBA 4007*

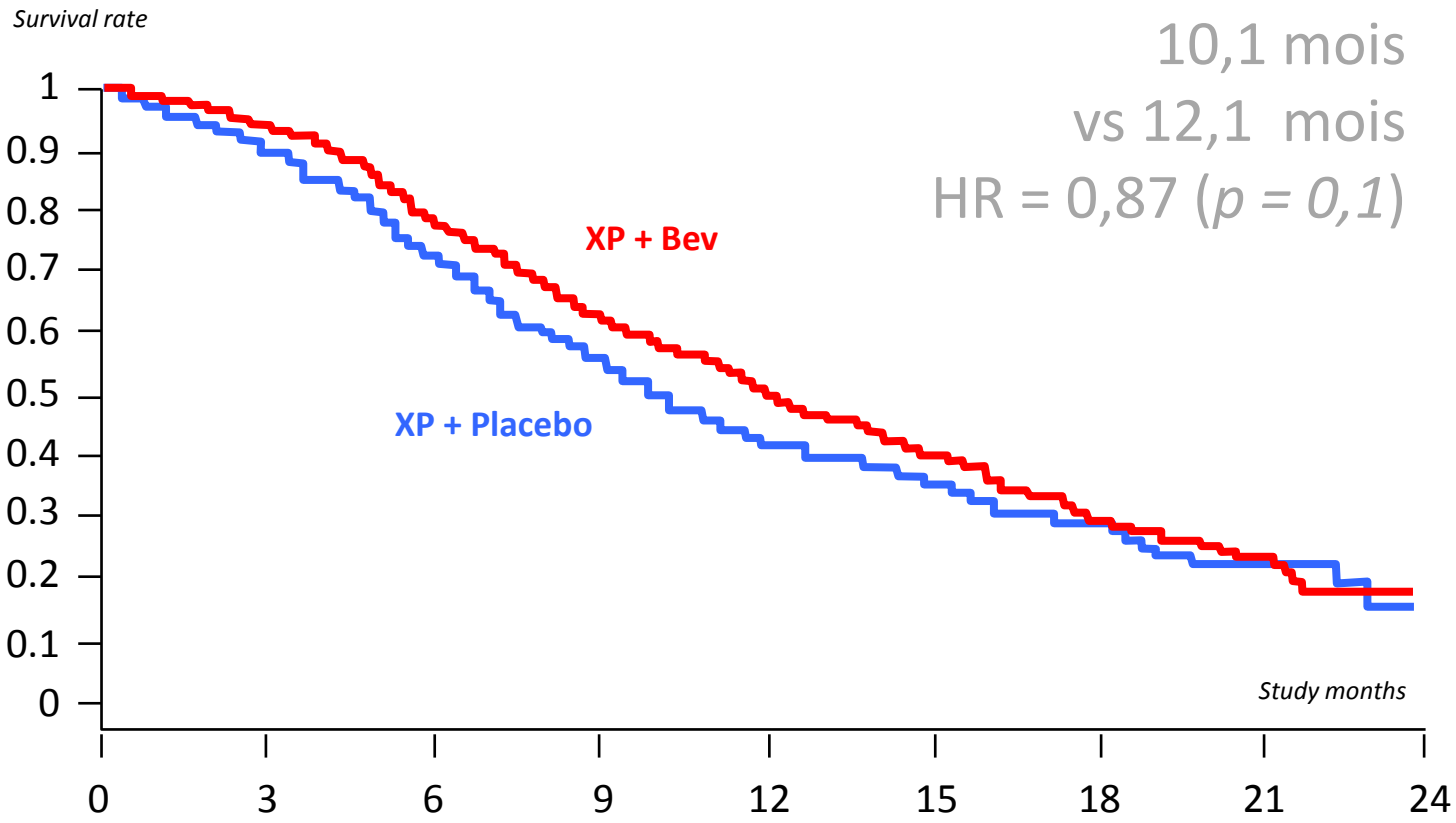
Survie globale



10,1 mois
vs 12,1 mois
HR = 0,87 (*p = 0,1*)

Y. Kang et al., *ASCO 2010 , LBA 4007*

	XP + placebo	XP + Beva.	HR
Amérique	6, 8 mois	11,5 mois	0,63
Europe	8,6 mois	11,1 mois	0,85
Asie – Pacifique	12,1 mois	13,9 mois	0,97



10,1 mois
vs 12,1 mois
HR = 0,87 (*p = 0,1*)

… Efficacité thérapeutique à révaluer ?

Y. Kang et al., *ASCO 2010 , LBA 4007*

Autres thérapies ciblées en phase III

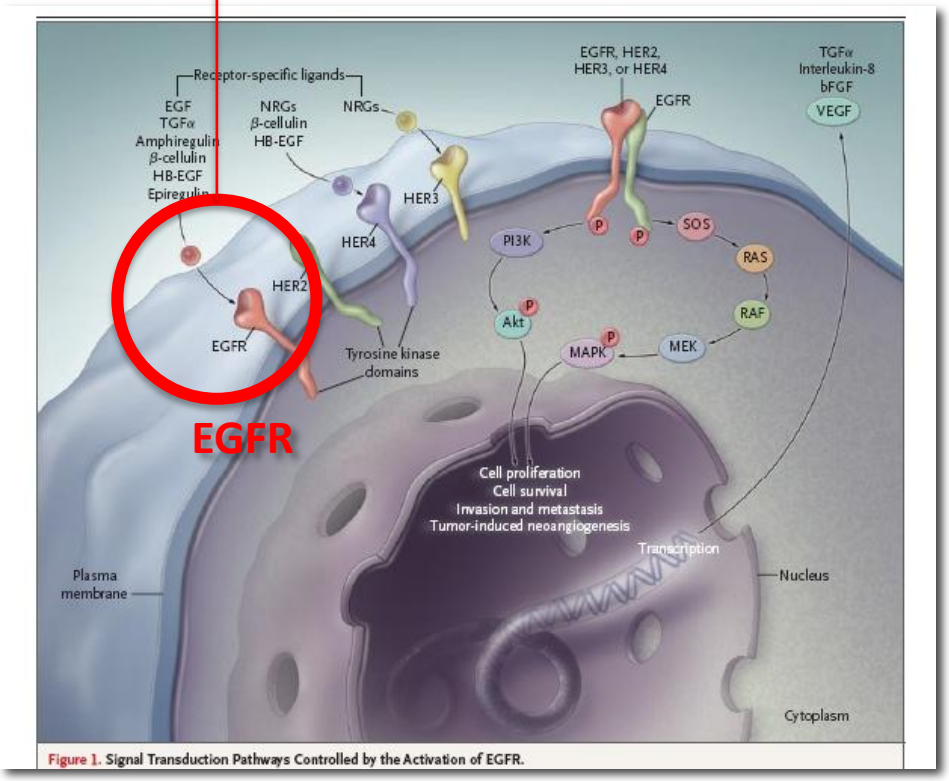


Figure 1. Signal Transduction Pathways Controlled by the Activation of EGFR.

Cetuximab (erbitux®) **: EXPAND**

- XP vs XP + cetuximab
- Clos, n = 870 (obj : SSP)

Panitumumab (vectibix®) **: REAL 3**

- EOX vs EOX + Pmab
- En cours

Anti-HER (Ac)

En attente…

Chimio de 2de ligne

- Données :
  - Pas de phase III de type L1 + L2 vs L1 seule
  - Phases II (taxanes / irinotécan)
    - Taux de réponse modestes 10 à 30%
    - SSP 4 mois / SG 8 mois

faibles

- En pratique :
  - 30 à 50% des malades traités en 1ère ligne
  - Bénéfice chez les répondeurs

fait

Place de la Chirurgie

Primitif

Métastases

(hépatiques / CHIP)

Chirurgie du Primitif

« De nécessité » : tumeurs symptomatiques

Extrait **TNCD**

- Dysphagie, saignement, perforations.
- Chez des malades en bon état général (espérance de vie > 6 mois).
- La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible.
- Dans les autres cas les traitements endoscopiques et/ou médicaux doivent être discutés.

Chirurgie du Primitif

« De principe » : tumeurs **a**symptomatiques

Etudes rétrospectives :

- Bénéfice en survie : + 5 mois
- Sous-groupe patients avec 1 seul critère de non résécabilité

Chirurgie du Primitif

« De principe » : tumeurs **a**symptomatiques

Etudes rétrospectives :

- Bénéfice en survie : + 5 mois
- Sous-groupe patients avec 1 seul critère de non résécabilité

Biais ++++

Risques +++

- Morbidité post-op >
- Mortalité post-op >

« Non recommandée »

Chirurgie des Métastases

Hépatiques

M. foie : fréquentes, mais rarement isolées.

Série AFC (D. Elias, JFPD 2007) :
101 cas parmi 1452 interventions pour résection de MH non CCR

- 22% de survie globale à 5 ans
- 15% de survie sans récidive à 5 ans

cardias exclus

Série Japonaise (Makino H et al, Anti Cancer Res 2010) :
63 cas résection de MH

- 37% de survie globale à 5 ans

… « vs » 10% chez malades aux mêmes caractéristiques

Malades et maladies sélectionnés
(si R0 envisagée)

Discussion RCP

TNCD

Chirurgie des Métastases

Carcinose péritonéale

C. Péritonéale : fréquente, mais rarement isolée et limitée.

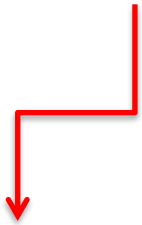
« Occulte » ou Macroscopique.

Chirurgie des Métastases

Carcinose péritonéale

C. Péritonéale : fréquente, mais rarement isolée et limitée.

« Occulte » ou Macroscopique.



- Situation « adjuvante »
- Expérience limitée
- Méta-analyse (10 essais /13)
- CHIP « efficace » (survie globale)
- Mais reste en évaluation

Ann Surg Oncol 2007;14(10): 2702-13 (Yan TD et al)

Chirurgie des Métastases

Carcinose péritonéale

C. Péritonéale : fréquente, mais rarement isolée et limitée.

« Occulte » ou **Macroscopique**.

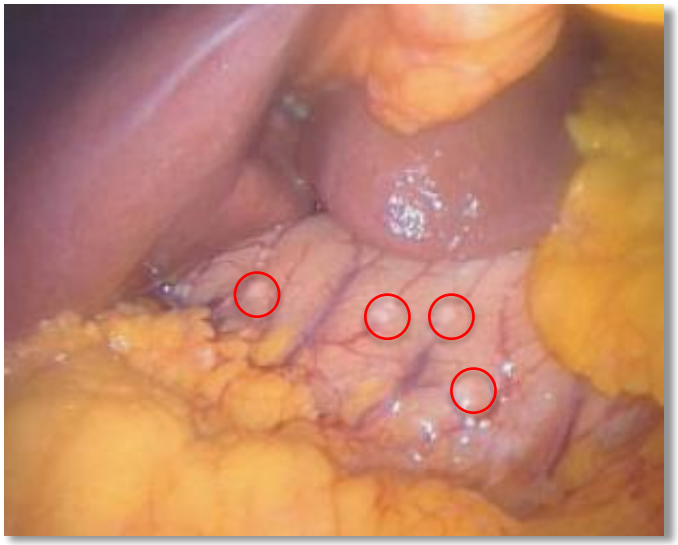


Photo Pr N. Carrère

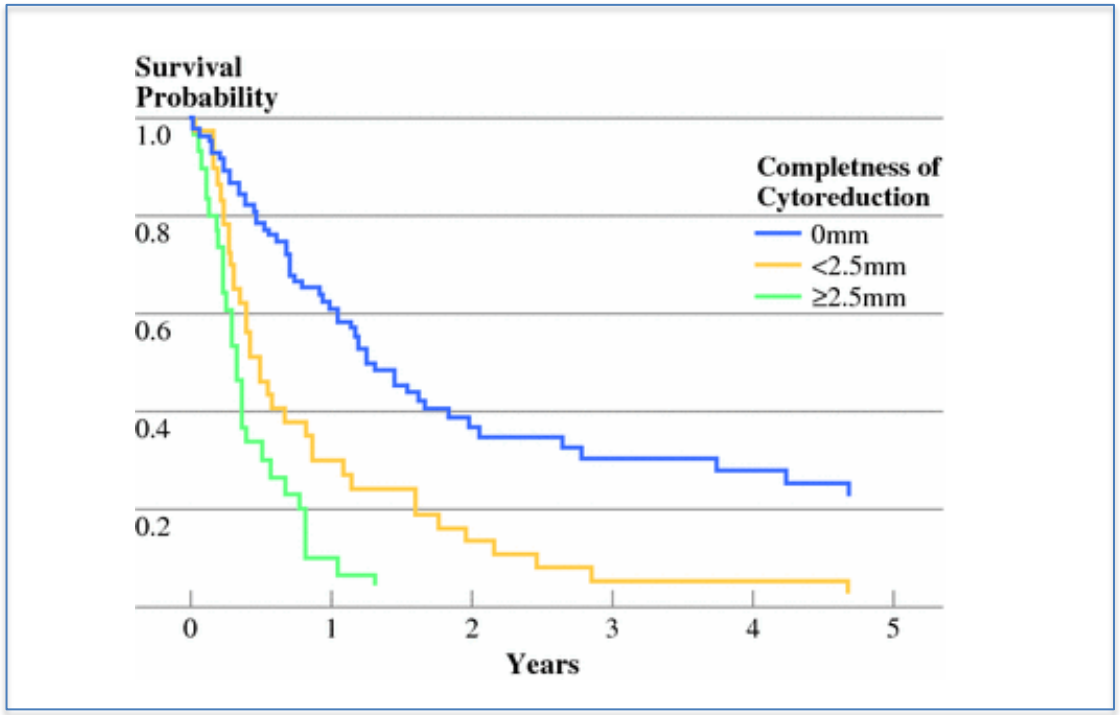
Résection des nodules + CHIP

Série AFC (n = 159)

Glehen O et AFC. Ann Surg Oncol 2010;17(9):2370-7

Chirurgie de la Carcinose péritonéale

Série AFC : N = 159 sélectionnés (1989 – 2007)



- Mortalité : 6,5%
- Morbidité : 28% G3/4

Survie médiane : 9,2 mois → Résection CC0 • 15 mois

Survie à 5 ans : 13% → • 23%

Glehen O et AFC. Ann Surg Oncol 2010;17(9):2370-7

Chirurgie des Métastases

Carcinose péritonéale

C. Péritonéale : fréquente, mais rarement isolée et limitée.

« Occulte » ou **Macroscopique**.

A discuter :

- Par centres experts
- Malades hyper-sélectionnés
- CP isolée et score PCI < 13
- Résection CC0 envisagée

Résection des nodules + CHIP

Glehen O et AFC. Ann Surg Oncol 2010;17(9):2370-7

Caractéristiques biologiques
Oncogenèse
Stratégies médico-chirurgicales
HOPE
Essais bien conduits
Nouveaux médicaments