

Ce qui change nos pratiques dans la prise en charge des cancers gastriques

*What is changing
in practice for gastric
cancer?*

Astrid Lièvre

CHU Pontchaillou, Service des maladies
de l'appareil digestif, 2 rue Henri Le
Guilloux, 35033 Cedex 09 ; Université
Rennes 1, Rennes



Correspondance : A. Lièvre
astrid.lievre@chu-rennes.fr

▼ Résumé

La prise en charge des cancers gastriques a connu plusieurs changements notables tout récemment. En situation adjuvante, le schéma de trichimiothérapie péri-opératoire FLOT associant 5-FU, oxaliplatine et docétaxel est venu remplacer la classique bichimiothérapie à base de 5-FU et sel de platine face à laquelle il s'est montré plus efficace. Cette chimiothérapie péri-opératoire s'applique également aux formes localisées d'adénocarcinomes à cellules indépendantes qui ne doivent donc pas être opérés d'emblée. La recherche systématique du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase par le dosage de l'uracilémie est désormais recommandé avant la mise en route d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. En situation métastatique, les données disponibles actuellement ne montrent pas d'intérêt à la poursuite d'une thérapie anti-HER2 au-delà de la deuxième ligne pour les tumeurs surexprimant HER2. En revanche, concernant l'ensemble des adénocarcinomes, le trifluridine-tipiracil est la première molécule montrant une efficacité en troisième ligne et une demande d'AMM est en cours en Europe. L'immunothérapie reste en cours d'évaluation car sa supériorité par rapport à la chimiothérapie n'a pas été démontrée à ce jour, sauf en cas d'instabilité des microsatellites (MSI) démontré comme un biomarqueur de sensibilité aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Il est donc important de chercher le statut MSI afin d'orienter les patients vers des essais d'immunothérapie.

• **Mots clés** : cancer gastrique, chimiothérapie péri-opératoire, adénocarcinome à cellules indépendantes, dihydropyrimidine deshydrogénase, HER-2, trifluridine-tipiracil, immunothérapie, instabilité des microsatellites

▼ Abstract

Recently, the management of gastric cancers has undergone several notable changes. In the adjuvant setting, the FLOT (5-FU, oxaliplatin and docetaxel) perioperative tritherapy has replaced the standard 5-FU and platinum-salt-based bitherapy regimen, as it was shown more effective. This perioperative chemotherapy must also be administered in localized signet ring cell adenocarcinomas, which should not be operated immediately. Systematic measure of uracilemia to detect dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency is now recommended before starting fluoropyrimidine-based chemotherapy. In metastatic setting, currently available data do not show interest in continuing anti-HER2 therapy beyond the second line for HER2-overexpressing tumors. In contrast, for all adenocarcinomas, trifluridine-tipiracil is the first drug showing efficacy in the third line and a marketing authorization application is ongoing in Europe. Immunotherapy remains under evaluation because its superiority over chemotherapy has not been demonstrated to date, except in case of microsatellite instability (MSI) that has been shown to be a predictive biomarker of sensitivity to

Pour citer cet article : Lièvre A. Ce qui change nos pratiques dans la prise en charge des cancers gastriques. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 808-815. doi : 10.1684/hpg.2019.1837

immune checkpoint inhibitors. It is therefore important to seek MSI status in order to refer patients to immunotherapy trials.

• **Key words:** gastric cancer, peri-operative chemotherapy, signet ring cell carcinoma, dihydropyrimidine deshydrogenase, HER-2, trifluridine-tipiracil, immunotherapy, microstellite instability

Protocole FLOT : le nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire en adjuvant

La chimiothérapie péri-opératoire des formes résécables de cancer gastrique est une référence depuis la publication en 2006 de l'essai MAGIC, première étude randomisée de chimiothérapie péri-opératoire *versus* chirurgie seule démontrant une amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale dans le bras comportant la chimiothérapie péri-opératoire qui était alors une association épirubicine-cisplatine-5-fluorouracile (5-FU) (protocole ECF) [1]. Une deuxième étude randomisée française a confirmé l'intérêt d'une chimiothérapie péri-opératoire à base de 5-FU-cisplatine [2] (tableau 1). Jusqu'à récemment, le schéma de référence était donc une association de 5-FU et cisplatine ou 5-FU et oxaliplatine, le FOLFOX ayant été suggéré comme une alternative possible dans une étude rétrospective française de l'AGEO [3].

Un nouveau standard a récemment fait la preuve de sa supériorité par rapport aux schémas classiques de chimiothérapie péri-opératoire dans un essai randomisé allemand de phase II/III, l'essai FLOT4, ayant inclus 716 patients [4]. Cet essai a évalué l'intérêt du schéma FLOT (docétaxel 50 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m², acide folinique 200 mg/m² et 5-FU 2 600 mg/m² en perfusion de 24 h à J1 tous les 14 j ; 4 cycles pré-opératoires puis 4 cycles post-opératoires) par rapport au classique ECF (ou ECX avec capécitabine à la place du 5-FU) de l'étude MAGIC dans les cancers de l'estomac ou du cardia

opérables et classés au moins T2 et/ou N+ avec pour objectif l'amélioration de la survie globale en intention de traiter. Les données en termes de réponse histologique complète de la phase II, comprenant les 300 premiers patients inclus dans l'étude, avaient déjà laissé suggérer la supériorité du FLOT (15 % vs. 6 % ; p = 0,02) [5]. Les résultats de la phase III, après un suivi médian de 43 mois, montrent dans le bras FLOT, une augmentation du taux de patients ayant débuté la chimiothérapie post-opératoire et ayant complété tous les cycles (60 % et 46 % vs. 52 % et 37 % respectivement), du taux de résection tumorale chirurgicale (94 % vs. 87 % ; p = 0,001), du *downstaging* (stade ypT1 : 25 % vs. 15 % ; p = 0,0008 et stade ypN0 : 49 % vs. 41 % ; p = 0,025) et du taux de résection R0, mais surtout une amélioration significative de la survie globale (HR 0,77 ; IC95 % : 0,63-0,94 ; p = 0,012) et de la survie sans récurrence (médiane de 30 mois vs. 18 mois ; HR 0,75 (IC95 %, 0,62-0,91) ; p = 0,0036) (tableau~1). Ce bénéfice du FLOT était observé dans tous les sous-groupes. Le profil de toxicité du schéma FLOT était bien sûr différent de celui de l'ECF ou ECX avec un taux d'infection, de neutropénie, de diarrhée et de neuropathie de grade 3/4 plus important mais moins de nausée/vomissement, d'événement thromboembolique et d'anémie de grade 3/4. Les taux d'effet indésirable grave (27 %), de décès toxique (< 1 %) et d'hospitalisation pour toxicité (25 %) étaient identiques dans les deux bras.

Le schéma FLOT devient donc le nouveau standard péri-opératoire des adénocarcinomes de l'estomac et du cardia

TABLEAU 1 • Principaux résultats des essais de phase III évaluant la chimiothérapie péri-opératoire dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique localisé.

Essai	n	Protocole	Taux de résection R0 (%)	Taux de réponse complète (%)	Survie globale médiane (mois)	Survie sans récurrence médiane (mois)
MAGIC 2006 [1]	503	ECF péri-opératoire	69	-	24	36*
		Chirurgie	66	-	20	23*
			-	-	p = 0,009	p < 0,001
FFCD-FNLCC 2011 [2]	224	Cisplatine-5-FU péri-opératoire	87	15,6	38*	34*
		Chirurgie	74	2	24*	19*
			p = 0,04	-	p = 0,02	p = 0,003
FLOT-4-AIO [4]	716	ECF/ECX pré-op	85	6	35	18
		FLOT périopératoire	78	15	50	30
			p = 0,012	p = 0,02	p = 0,012	p = 0,0036

ECF : épirubicine-cisplatine 5-FU. *Taux de survie à 5 ans.

résécables chez les patients dont l'état général, l'âge et les comorbidités sont compatibles avec son administration.

/// Le schéma FLOT associant docétaxel, oxaliplatine et 5-FU est le nouveau schéma de chimiothérapie péri-opératoire de référence des adénocarcinomes de l'estomac et du cardia résécables ///

La chimiothérapie péri-opératoire concerne aussi les adénocarcinomes à cellules indépendantes

Les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes (ADCI) sont définis par la présence de plus de 50 % de cellules en bague à chaton ou isolées, et ont une chimiosensibilité présumée moins bonne que celle des adénocarcinomes classiques de type intestinal. La publication d'études rétrospectives et, en particulier, d'une étude française sur plus de 900 patients qui suggérait un effet délétère de la chimiothérapie pré-opératoire sur la survie globale des patients ayant un ADCI [6] avait beaucoup modifié les pratiques ces dernières années et conduit de nombreux cliniciens à proposer une chirurgie d'emblée chez ces patients malgré un niveau de preuve qui restait insuffisant. Pour confirmer cette hypothèse, la même équipe a proposé un essai prospectif randomisé multicentrique de phase II/III, l'essai PRODIGE 19, comparant la chimiothérapie péri-opératoire (ECF ou ECX, trois cycles avant et après chirurgie) à la chirurgie première suivie d'une chimiothérapie post-opératoire (six cycles post-opératoires) dans les ADCI de stade IB-III non métastatiques (laparoscopie systématique). Les résultats de la phase II récemment communiqués au congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ne confirment pas la première impression et conforte l'approche néoadjuvante qui est associée à une meilleure faisabilité de la chimiothérapie dans son ensemble, un *downstaging*, une réduction du risque de résection R1, sans majoration des complications postopératoires [7]. La survie était plutôt meilleure dans le groupe recevant la chimiothérapie néoadjuvante avec un taux de survie à deux ans (objectif principal de l'étude) de 60 % vs. 53,5 % dans le bras chirurgie d'emblée et une médiane de 39 mois vs. 28 mois. La phase III ne sera donc pas réalisée.

Des résultats allant d'ailleurs dans le même sens sont fournis par l'analyse en sous-groupes de l'étude FLOT 4 [4]. Dans cette étude, le sous-groupe des adénocarcinomes à cellules indépendantes correspondait à 28 % des patients de l'étude, et ces patients bénéficiaient du schéma FLOT comme les autres types histologiques.

Il n'y a donc aucun argument pour traiter différemment les patients atteints d'un adénocarcinome à cellules indépendantes des patients avec adénocarcinome de

type glandulaire et ils doivent donc recevoir une chimiothérapie péri-opératoire de façon systématique si leur état clinique le permet bien sûr.

/// Les patients ayant un adénocarcinome gastrique résécable à cellules indépendantes doivent recevoir une chimiothérapie péri-opératoire au même titre que les autres adénocarcinomes ///

Le dosage de l'uracilémie : un pré-requis à la prescription d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine

En février 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait préconisé la recherche d'un déficit enzymatique en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) pour tout patient devant débuter une chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine. En décembre 2018, l'Institut National du Cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont recommandé la recherche systématique du déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie avant mise en route d'un tel traitement [8, 9].

Une uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/mL est évocatrice d'un déficit complet en DPD et contre-indique de façon formelle le traitement par fluoropyrimidine. Si l'uracilémie est comprise entre 16 ng/mL et 150 ng/mL, un déficit partiel en DPD est évoqué et la posologie initiale de la fluoropyrimidine doit être adaptée après concertation avec l'équipe médicale du laboratoire de pharmacologie et en tenant compte des autres facteurs de risque de toxicité (protocole de traitement, âge, état général du patient...). Un réajustement thérapeutique peut alors être envisagé au deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement suite au premier cycle et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible.

La poursuite du blocage de HER2 en deuxième ligne métastatique n'a pas d'intérêt

En cas de surexpression de HER2, le traitement de référence des patients qui présentent un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique métastatique est une chimiothérapie cytotoxique à base de fluoropyrimidine et sel de platine associée à l'anticorps anti-HER2 trastuzumab depuis les résultats publiés en 2010 de l'essai ToGA qui avait montré la valeur ajoutée de cette thérapie ciblée en termes de survie globale, survie sans récurrence et de taux de réponse par rapport à la chimiothérapie seule [10]. Ajoutons qu'en première ligne le double blocage anti-HER2 par pertuzumab (un autre anticorps anti-HER2) plus trastuzumab, associé à la chimiothérapie, n'a pas démon-

tré sa supériorité par rapport au simple blocage par trastuzumab plus chimiothérapie [11].

La question jusqu'à récemment non résolue était celle de la poursuite du blocage anti-HER2 en seconde ligne de traitement chez ces patients ayant une tumeur métastatique HER2+, cette approche ayant démontré son intérêt dans les cancers du sein métastatiques. Une étude rétrospective non randomisée française de l'AGEO avait suggéré l'intérêt du maintien du trastuzumab en plus de la chimiothérapie de deuxième ligne en termes de survie [12]. Depuis, deux études prospectives randomisées sont venues apporter des réponses à cette question et n'ont pas validé l'intérêt de poursuivre un anti-HER2 au-delà de la première ligne thérapeutique.

La première étude de phase II/III internationale GATSBY a évalué l'intérêt du T-DM1 (trastuzumab couplé à une chimiothérapie cytotoxique inhibitrice de microtubules, l'emtansine) *versus* un taxane (paclitaxel ou docetaxel) chez des patients ayant un cancer gastrique avancé HER2+ (IHC3+ ou 2+/FISH+), après progression sous une chimiothérapie de première ligne par fluoropyrimidine + platine ± trastuzumab. Après la phase II ayant permis de déterminer la dose optimale de T-DM1, la phase III a randomisé 415 patients : 228 dans le bras T-DM1 hebdomadaire et 117 dans le bras taxane. Plus de 77 % des patients avaient déjà reçu du trastuzumab en première ligne. L'objectif principal de l'étude était la survie globale avec une hypothèse de supériorité en faveur du traitement ciblé. L'étude est négative en termes de survie globale (7,9 mois et 8,6 mois respectivement dans les groupes trastuzumab emtansine et taxane ; $p = 0,86$), ainsi qu'en survie sans progression et en taux de réponse (tableau 2). Il n'y avait aucun sous-groupe bénéficiant du traitement, y compris les patients n'ayant pas reçu d'anti-HER2 en première ligne, et ceux dont la tumeur exprimait fortement HER2 [13]. On pouvait cependant regretter dans cet essai l'absence de bras comprenant l'association taxane plus inhibiteur de HER2. Ce manque a été enfin comblé dans une autre étude japonaise de phase II (T-ACT) qui est, à ce jour, la première et unique étude randomisée explorant clairement cette question de l'intérêt de la poursuite du blocage HER2 associée à la chimiothérapie de deuxième ligne [14]. Au total, 91 patients ayant progressé sous une première ligne à base de fluoropyrimidine-cisplatine-trastuzumab ont été randomisés entre paclitaxel

seul ou associé au trastuzumab, avec pour objectif la survie sans progression. Les résultats communiqués à l'ASCO en 2018, mais non publiés à ce jour, sont négatifs puisqu'aucune amélioration de la survie sans progression n'a été observée (médiane de 3,7 vs. 3,2 mois, $p = 0,33$), de même qu'aucune différence en termes de survie globale (10,2 vs. 9,9 mois), de taux de réponse objective (33,3 vs. 31,6 %) et de contrôle de la maladie (61,5 vs. 71,1 %) (tableau 2).

Un point important est cependant à souligner. Parmi les 16 patients chez qui l'analyse de l'expression de HER2 a pu être réalisée sur des biopsies faites avant l'initiation de la deuxième ligne, seuls 5 (31 %) avaient une surexpression HER2 maintenue (on rappelle que tous les patients avaient une tumeur HER2+ au diagnostic avant la première ligne à base de trastuzumab). Ceci suggère que certaines tumeurs pourraient négativer leur expression de HER2 lors de l'exposition au trastuzumab en première ligne et qu'une réévaluation du statut HER2 au moment du changement de ligne thérapeutique pourrait permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de la poursuite du trastuzumab.

L'intérêt du maintien d'une inhibition de HER2 au-delà de la première ligne pour les cancers gastriques HER2+ n'est pas complètement enterré compte tenu du faible effectif de cette phase II et du bémol quant à la perte d'expression de HER2 chez certains patients. Cependant, il est fortement mis à mal par les données actuellement disponibles et des essais de phase III devront être menés en sélectionnant mieux les patients pour répondre clairement à cette question. En attendant, cette attitude ne doit pas être recommandée en pratique clinique à l'heure actuelle.

/// Selon les données actuelles, la poursuite du blocage anti-HER2 en seconde ligne des tumeurs métastatiques surexprimant HER2 ne doit pas être recommandée ///

Le trifluridine-tipiracil : enfin un traitement de troisième ligne métastatique efficace

En troisième ligne, aucune étude randomisée n'était disponible jusqu'à présent permettant de démontrer l'intérêt d'une chimiothérapie dans cette situation.

TABLEAU 2 • Résultats des deux essais randomisés ayant évalué la poursuite d'un traitement anti-HER2 en deuxième ligne métastatique des cancers gastriques.

Essai	Nombre de patients	Traitement	Survie globale médiane (mois)	Survie sans récurrence médiane (mois)	Taux de réponse objective (%)
GATSBY [13]	228	T-DM1	7,9	2,7	20,6
	117	Taxane	8,6	2,9	19,6
			$p = 0,86$	$p = 0,31$	$p = 0,84$
T-ACT [14]	44	Paclitaxel + trastuzumab	10,2	3,68	33,3
	45	Paclitaxel	9,9	3,19	31,6
			$p = 0,20$	$p = 0,3$	$p = 1,00$

Le trifluridine-tipiracil est un cytotoxique composé de deux principes actifs : un analogue nucléosidique de la thymidine (trifluridine) bloquant l'ADN en s'y incorporant, et un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (tipiracil) qui potentialise l'action de la trifluridine en inhibant sa dégradation. Dans un contexte où le trifluridine-tipiracil a démontré son intérêt dans le cancer colorectal métastatique prétraité, l'étude de phase III internationale TAGS avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de cette molécule vs. placebo en troisième ligne ou plus du traitement du cancer gastrique avancé [15]. Il s'agit de la première étude randomisée réalisée dans cette situation.

L'objectif principal de l'essai était la survie globale et la randomisation se faisait selon un ratio 2/1 en faveur du trifluridine-tipiracil administré à la dose de 35 mg/m² à J1-J5 et J8-J12 toutes les quatre semaines. Les patients inclus étaient OMS 0-1, tous prétraités par cisplatine, 5FU, et anti-HER2 en cas de surexpression HER2. La grande majorité était prétraitée par taxanes, et plus d'un sur deux par irinotécan. Plus de 60 % des patients étaient en quatrième ligne ou plus, et 44 % étaient gastrectomisés. Au total, 337 patients ont été inclus dans le groupe trifluridine-tipiracil et 170 dans le groupe placebo. L'étude est clairement positive en faveur du bras trifluridine-tipiracil avec une amélioration significative de la survie médiane (5,7 vs. 3,6 mois ; HR 0,69, p = 0,0006), de la survie sans progression (2 vs. 1,8 mois ; HR 0,57, p < 0,0001). Les bénéfices de survie étaient constatés dans tous les sous-groupes y compris les gastrectomisés. Le taux de réponse et le taux de contrôle de la maladie étaient également significativement augmentés dans le bras trifluridine-tipiracil, respectivement 4 % vs. 2 % et 44 % vs. 14 % (p < 0,0001). Enfin, le temps de dégradation de l'indice de performance (≥ 2) était allongé de deux mois dans le bras trifluridine-tipiracil (4,3 vs. 2,3 mois, HR 0,69, p = 0,00053). Le profil de toxicité était celui attendu, dominé par une toxicité hématologique (neutropénie de grade 3 et 4 dans 25 % et 9 % et anémie dans 19 % et moins de 1 % des cas respectivement). Le trifluridine-tipiracil est donc la première arme thérapeutique démontrée efficace au-delà de la deuxième ligne dans le traitement du cancer gastrique avancé. En Europe, une demande d'extension de son AMM dans cette situation est en cours.

/// Le trifluridine-tipiracil est la première molécule à avoir démontré son efficacité en troisième ligne métastatique. Une demande d'AMM est en cours dans cette situation ///

L'immunothérapie : encore du chemin à parcourir avant de s'imposer dans nos pratiques...

Comme dans beaucoup d'autres localisations tumorales, l'immunothérapie suscitent beaucoup d'intérêt et

d'espoir dans les cancers métastatiques où les options thérapeutiques restent actuellement limitées.

Une première étude randomisée de phase III asiatique (ATTRACTION 02) avait alimenté les espoirs en montrant le bénéfice du nivolumab, anticorps anti-PD1, versus placebo en troisième ligne et plus. L'immunothérapie était associée à une amélioration significative de la survie globale (5,3 mois vs. 4,1 mois ; HR 0,61 IC95 % 0,50-0,75) et ceci, indépendamment du niveau d'expression de PD-L1 [16] (tableau 3). Le pembrolizumab, autre anticorps anti-PD1, avait également montré des résultats encourageants chez des patients pré-traités dans des études non randomisées de phase III [17, 18]. Cependant, une première déception est venue avec les résultats de l'étude JAVELIN Gastric 300, étude randomisée internationale de phase III qui n'a pas montré de supériorité de l'avélumab, anticorps anti-PD-L1, par rapport à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (irinotécan ou paclitaxel) en troisième ligne métastatique et ceci quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 [19] (tableau 3). Malheureusement, l'évaluation de l'immunothérapie dans les lignes plus précoces n'a pas été plus concluante, avec les résultats négatifs de l'étude asiatique de phase III KEYNOTE-061 qui n'a pas montré de supériorité en termes d'efficacité du pembrolizumab vs. paclitaxel en deuxième ligne de traitement chez les patients surexprimant PD-L1 avec un CPS (Combined Positive Score) ≥ 1 (HR 0,82 ; IC95 % : 0,66-1,03 ; p : 0,042), population cible de l'étude, ou même avec CPS ≥ 10 en immunohistochimie où le CPS est le nombre de cellules exprimant le PD-L1 (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) divisé par le nombre total de cellules tumorales multiplié par 100 [20]. Seuls les 27 patients dont la tumeur avait un phénotype d'instabilité des microsatellites (MSI) tiraient un bénéfice du pembrolizumab en termes de survie (médiane non atteinte vs. 8,1 mois) et de réponse (47 vs. 17 %). Enfin, en première ligne métastatique, les premiers résultats de l'essai KEYNOTE-062 communiqués au congrès de l'ASCO cette année ne sont pas tellement plus convaincants [21]. Cet essai à trois bras ayant inclus 763 patients comparait l'association pembrolizumab + chimiothérapie (à base de 5-FU-cisplatine) au placebo + chimiothérapie et pembrolizumab en monothérapie. Il n'a pas été observé de bénéfice significatif en termes de survie globale, de survie sans progression et de taux de réponse à l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie, et ce quel que soit le score CPS (tableau 3). En revanche, le pembrolizumab s'est montré non inférieur à la chimiothérapie en termes de survie globale chez les patients avec un CPS ≥ 1 et chez les patients avec un CPS ≥ 10 , la survie globale était même améliorée par rapport à la chimiothérapie seule avec un profil de tolérance plus favorable pour l'immunothérapie. Chez les patients avec un CPS ≥ 10 , le taux de réponse était plus faible avec l'immunothérapie qu'avec la chimiothérapie (25 % vs. 37,2 %) mais, en cas de réponse objective, celle-ci était plus prolongée sous immunothérapie (19,3 vs. 6,8 mois) (tableau 3).

TABLEAU 3 • Résultats des principaux essais randomisés ayant évalué une immunothérapie dans les cancers gastriques métastatiques.

Essai	Ligne de traitement	n	Traitement	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)	Taux de réponse objective (%)
ATTRACTION-02 [16]	3 ^e	330	Nivolumab	5,3	1,6	11,2
		161	Placebo	4,1	1,45	0
				p < 0,0001	p < 0,0001	-
JAVELIN Gastric 300 [19]	3 ^e	185	Avelumab	4,6	1,4	2,2
		186	Irinotécan ou paclitaxel	5,0	2,7	4,3
				p = 0,81	p > 0,9	-
KEYNOTE-061 [20]	2 ^e	296	Pembrolizumab	9,1	1,5	16
		296	Paclitaxel	8,3	4,1	14
				HR 0,82 (IC95 % : 0,66-1,03)	-	-
KEYNOTE-062 [21]	1 ^{re}	257	Chimiothérapie + Pembrolizumab (P+C)	12,5	6,9	48,6
		250	Placebo + chimiothérapie (C)	11,1	6,4	37,2
		256	Pembrolizumab (P)	10,6	2,0	14,8
				P+C vs. C 0,85 (IC95 % : 0,70-1,03) P vs. C HR 0,91 (IC95 % : 0,69-1,18)	P+C vs. C HR 0,84 (IC95 % : 0,70-1,02) P vs. C HR 1,66 (IC95 % : 1,37-2,01)	-

Au total, toutes ces données ne sont pas suffisantes pour imposer l'immunothérapie dans le traitement des cancers gastriques métastatiques « tout venants » et des efforts sont encore à faire pour identifier les facteurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires et identifier les sous-groupes de patients susceptibles de réellement bénéficier de cette nouvelle approche thérapeutique.

/// L'immunothérapie en monothérapie ne fait pas mieux que la chimiothérapie, quelle que soit la ligne de traitement et elle n'apporte aucun bénéfice ajouté à la chimiothérapie en première ligne des cancers gastriques métastatiques ///

Parmi les facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie, le statut MSI est en bonne place. Il est observé dans environ 10 % des cancers gastriques [22]. Ces derniers semblent avoir un meilleur pronostic que les tumeurs MSS [23]. La présence d'une déficience du système enzymatique de réparation des mésappariements de l'ADN, reflétée par le statut MSI, est respon-

sable de l'accumulation de nombreuses mutations dans la cellule tumorale, à l'origine de protéines anormales, reconnues comme antigéniques par les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral. Le statut MSI constitue donc un biomarqueur prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie, comme cela a été démontré dans plusieurs études incluant différents types tumoraux [24, 25]. L'analyse du sous-groupe des tumeurs MSI dans l'essai clinique de phase II CheckMate-032, s'intéressant à l'efficacité du nivolumab seul ou en association avec l'ipilimumab, chez des patients atteints d'un cancer œsogastrique localement avancé ou métastatique échappant à la chimiothérapie, a montré un taux de réponse plus important pour les tumeurs MSI que pour les tumeurs MSS [26]. Comme cela a déjà été mentionné plus haut, seuls les patients dont la tumeur était MSI tiraient un bénéfice en termes de survie globale du pembrolizumab par rapport au paclitaxel dans l'essai de deuxième ligne KEYNOTE-061 [21].

Il est donc important de demander une recherche du statut MSI chez les patients ayant un adénocarcinome gastrique métastatique afin de leur permettre de participer aux protocoles d'immunothérapie disponibles.



TAKE HOME MESSAGES

- Le schéma FLOT associant docétaxel, oxaliplatine et 5-FU est le nouveau schéma de chimiothérapie péri-opératoire de référence des adénocarcinomes gastriques résécables.
- Les patients ayant un adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes résécables doivent recevoir une chimiothérapie péri-opératoire au même titre que les autres adénocarcinomes.
- Le dosage de l'uracilémie à la recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) est recommandé avant toute prescription d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.
- À ce jour, il n'est pas démontré d'intérêt à la poursuite d'une thérapie anti-HER2 au-delà de la deuxième ligne pour les tumeurs surexprimant HER2.
- Le trifluridine-tipiracil est la première chimiothérapie à avoir montré une efficacité en troisième ligne métastatique ; une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours en Europe.
- L'immunothérapie reste en cours d'évaluation car sa supériorité par rapport à la chimiothérapie n'a pas été démontrée à ce jour, sauf en cas d'instabilité des microsatellites et elle n'a pas montré non plus de bénéfice en association à la chimiothérapie en première ligne.

■ ■ **La recherche du statut MSI en situation métastatique doit être encouragée car les patients avec cancer gastrique MSI sont plus sensibles à l'immunothérapie et doivent être orientés vers un essai thérapeutique comportant un inhibiteur de checkpoint immunitaire** ■ ■



Liens d'intérêts :

Consulting (Servier), Interventions orales (BMS, Servier, Roche).

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • Cunningham D, Allum W, Stenning S, *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11-20.

2 • Ychou M, Boige V, Pignon JP, *et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFOCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1715-21.

3 • Mary F, Zaanan A, Boige V, *et al.* AGEO (Association des Gastro-Ent. rologues Oncologues). Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2016 ; 48 : 1498-502.

4 • Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, *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. *Lancet* 2019 ; 393 (10184) : 1948-1957.

5 • Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, *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. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 (12) : 1697-708.

6 • Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, *et al.* The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: A multicenter comparative study. *Ann Surg* 2011 ; 254 (5) : 684-93.

7 • Eveno C, Adenis A, Bouche O, *et al.* Adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy (CTx) for resectable gastric. *J Clin Oncol* 2019;37, no. 15 suppl.) : 4019-4019.

8 • https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines.

9 • Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, *et al.* Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFOCD, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2018 ; 50 (8) : 768-79.

10 • Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* 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.

11 • Tabernero J, Hoff PM, Shen L, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): Final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (10) : 1372-84.

12 • Palle J, Tougeron D, Pozet A, *et al.* Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma: A multicenter AGEO study. *Oncotarget* 2017 ; 8 (60) : 101383-93.

13 • Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, *et al.* Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): An international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 (5) : 640-53.

14 • Makiyama A, Sagara K, Kawada J, *et al.* A randomized phase II study of weekly paclitaxel 6 trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum : WJOG7112G (T-ACT). *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (15 suppl.) : 4011-14011.

15 • Shitara K, Doi T, Dvorkin M, *et al.* Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (11) : 1437-1448.

16 • Kang YK, Boku N, Satoh T, *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. *Lancet* 2017 ; 390 (10111) : 2461-2471.

17 • Muro K, Chung HC, Shankaran V, *et al.* Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): A multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 (6) : 717-26.

18 • Fuchs CS, Doi T, Jang RW, *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 ; 4 (5) : e180013.

19 • Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, *et al.* Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018 ; 29 (10) : 2052-2060.

20 • Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018 ; 392 (10142) : 123-133.

21 • Taberero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15 Suppl.) : LBA4007.

22 • Kohlruss M, Grosser B, Krenauer M, et al. Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: Role of Epstein-Barr virus infection and high- and low-microsatellite instability. *J Pathol Clin Res* 2019 Jun 17. doi : 10.1002/cjp2.137.[Epub ahead of print].

23 • Giampieri R, Maccaroni E, Mandolesi A, et al. Mismatch repair deficiency may affect clinical outcome through immune response activation in metastatic

gastric cancer patients receiving first-line chemotherapy. *Gastric Cancer* 2017 ; 20 (1) : 156-63.

24 • Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 (26) : 2509-20.

25 • Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; 357 (6349) : 409-13.

26 • Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: Efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (28) : 2836-44.