



AP-HP. Centre  
Université  
Paris Cité



Université  
Paris Cité

# Cancers gastriques métastatiques: Prise en charge en 2025

Pr Romain CORIAT

Service de gastroentérologie, CHU Cochin  
[romain.coriat@aphp.fr](mailto:romain.coriat@aphp.fr)



ASSISTANCE  
PUBLIQUE HÔPITAUX  
DE PARIS



AP-HP. Centre  
Université  
de Paris



Santé  
Université de Paris

SERVICE DE GASTROENTÉROLOGIE  
D'ENDOSCOPIE ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE

AP-HP Centre Université de Paris  
Hôpital Cochin



[gastrocochin.com](http://gastrocochin.com)



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

## Objectifs pédagogiques

Connaître les standards du traite

sente, à l'échelle mondiale, la 2<sup>e</sup> cause de décès par cancer avec près de

R. Guimbaud, D. Bonnet,



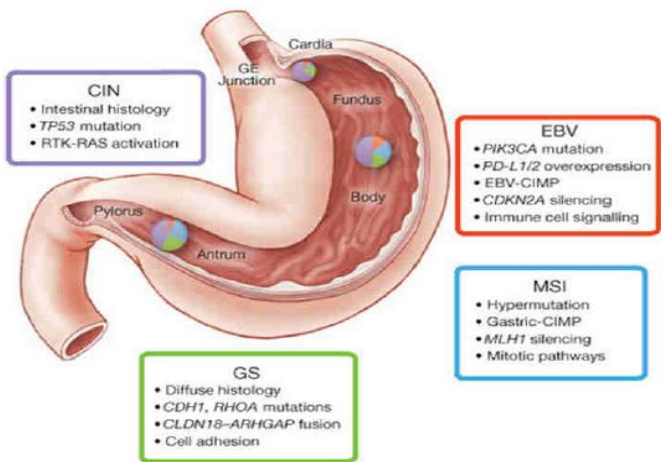
❶ La chimiothérapie systémique permet un allongement de la survie et de la qualité de vie, mais aucun schéma ne permet d'améliorer la médiane de survie au-delà de 1 an.



# En 2025 : Le cancer de l'estomac métastatique

## Changement de paradigme : grâce au typage des tumeurs

- Sous-groupe moléculaire distinct
  - Signature immune
  - Charge mutationnelle faible
  - Mutuellement exclusif avec MSI



Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep 11

**Statut HER2 2+/FISH+ ou 3+: 15 – 21 %**

**Statut MSI/dMMR: 8%**

**Score CPS > 1: 80%**

**Score CPS > 5: 60%**

**Score CPS > 10: 26%**

**Autres: (à ne pas faire en routine)**

- Amplification EGFR: 6% (cetuximab)

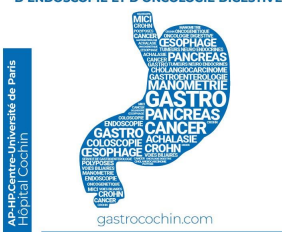
- Amplification MET: 3% (crizotinib)

- Fusion NTRK : 2% (larotrectinib)

Toujours demander à l'anapath :  
HER2, MSI/dMMR, PD1 CPS, Claudine18.2

Cellules PD-L1<sup>+</sup> (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages)

$$\text{CPS} = \frac{\text{Cellules PD-L1}^+ \text{ (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages)}}{\text{Cellules tumorales viables}} \times 100$$



HER 2 +
CPS <1

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18,2)

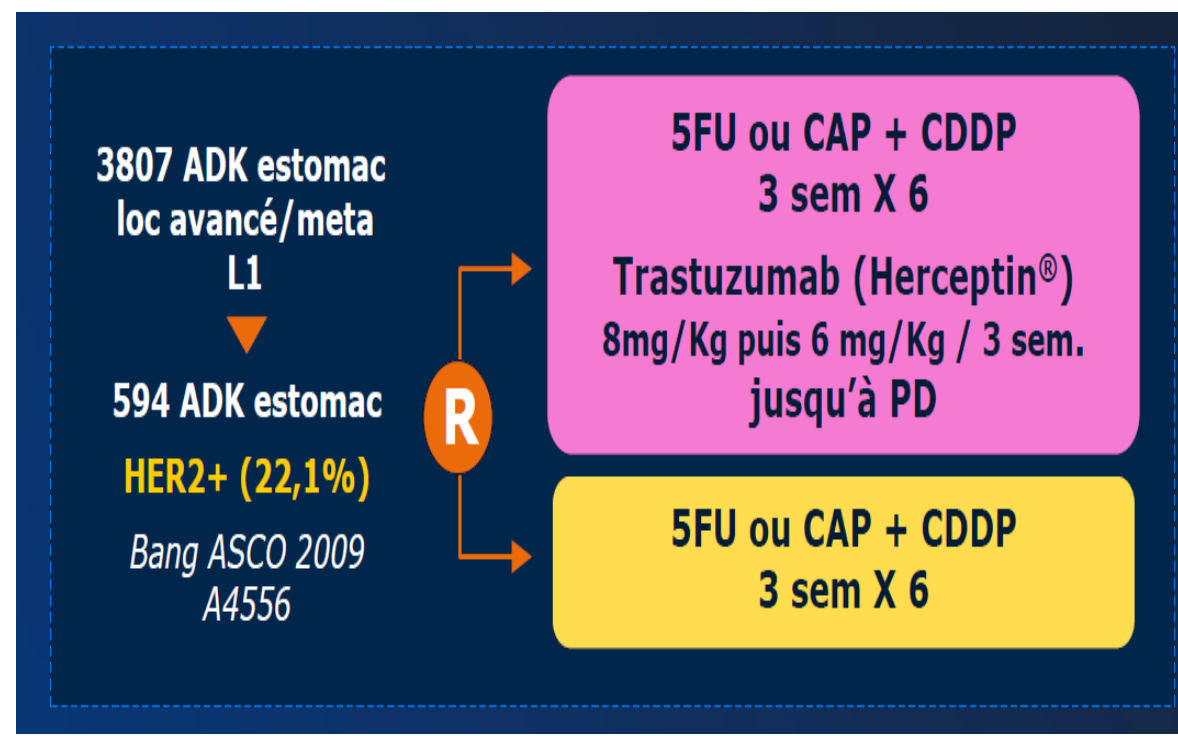
HER2+, CPS<1, MSS  
FOLFOX + TRASTUZUMAB

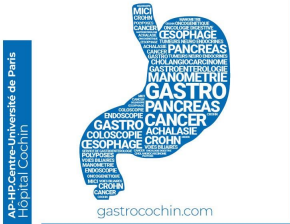
### Trastuzumab + Chimiothérapie

Etude de phase III multicentrique internationale ToGA

- ADK estomac HER2+ (IHC et FISH) : 6-35%
- Trastuzumab : Ac monoclonal humanisé de type IgG1
- anti-HER2

	CT	CT + H	p
SG médiane (mois)	11,1	13,8	0,0046
SSP médiane (mois)	5,5	6,7	0,0002
Tx RO (%)	34,5	47,3%	0,0017





	<b>HER 2 +</b>
<b>CPS</b>	<b>&gt;1</b>

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18.2)

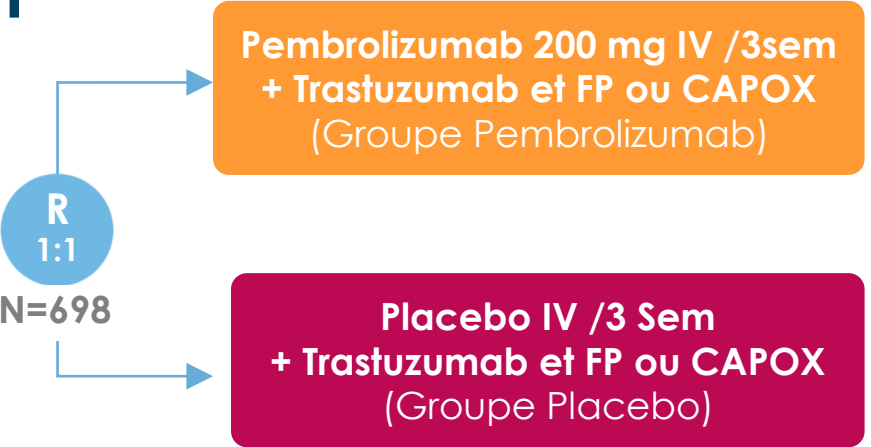


HER2+, CPS>1, MSS  
FOLFOX + TRASTUZUMAB + Pembrolizumab

# Phase III Keynote 811

## Principaux critères d'éligibilité

- Adénocarcinome G/JOG
- Pas de traitement systémique antérieur à un stade avancé
- HER2+ par examen central (IHC 3+ ou IHC 2+ ISH+)
- ECOG PS 0 ou 1



Traitement jusqu'à toxicité inacceptable, progression ou retrait, ou jusqu'à un maximum de 35 cyc

KEYNOTE 811 : bénéfice de l'association CT + trastu + Pembro en L1 ADK oeso-gastriques **PD-L1 CPS ≥1 HER2+**  
(Janjigian et al. Lancet Oncol 2023)

IA1: différence statistiquement significative dans l'ORR: **74% vs 52%; p=0,00006** (p-value bound 0,002)

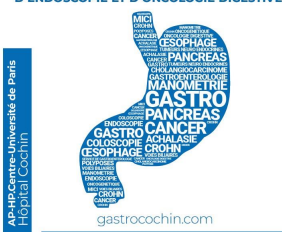
IA2: différence statistiquement significative en termes de SSP

Médiane 10,0 vs 8,1 mois chez tous les patients [HR: **0,72; p=0,0002** (p-value bound 0,0012)]

Médiane 10,8 vs 7,2 mois chez tous les patients avec PD-L1 CPS ≥1 (HR : 0,70)

ESMO 2024 : analyse finale population globale et selon CPS PDL1





	<b>HER 2 -</b>
<b>CPS</b>	<b>&lt;1</b>

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18.2)



HER2-, CPS<1, MSS, CLD 18.2 -  
T FOX

## Phase III: GASTFOX (FFCD – PRODIGE 51) : TFOX vs FOLFOX en L1 des ADK OG avancés, HER2-

N=506

- Critères d'inclusion**
- ADK OG ou JOG localement avancé non résecable ou M+
  - Non prétraités
  - HER2-negative
  - ECOG PS 0-1
  - Pas de docetaxel antérieurement

**Stratification**

- ECOG PS (0 vs 1),
- TT (neo)adjuvant (O vs N),
- Stade (LA vs M+),
- Site tumeur (G vs JOG),
- Type histologique (ADCI: O vs N)



Poursuite ou maintenance jusqu'à progression ou toxicité

**Période inclusion :** Décembre 2016 à Décembre 2022 (96 centres)

**Mediane de suivi :** 42.8 mois

Etude faite indépendamment du CPS

**Objectif primaire :**

- SSP (HR 0.73)

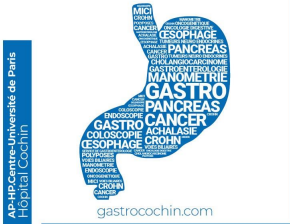
**Objectifs secondaires :**

- RO, SG, Tolérance
- Temps jusqu'à deterioration QdV

Evaluation réponse par investigateur RECIST v1.1.

**TFOX (equivalent mTFOX):** docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, folinic acid 400 mg/m<sup>2</sup>, 5FU continuous at 2.400 mg/ m<sup>2</sup> 46h (q2w)

**FOLFOX:** oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, folinic acid 400 mg/m<sup>2</sup>, 5FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> followed by 5FU continuous at 2.400 mg/ m<sup>2</sup> 46h (q2w)



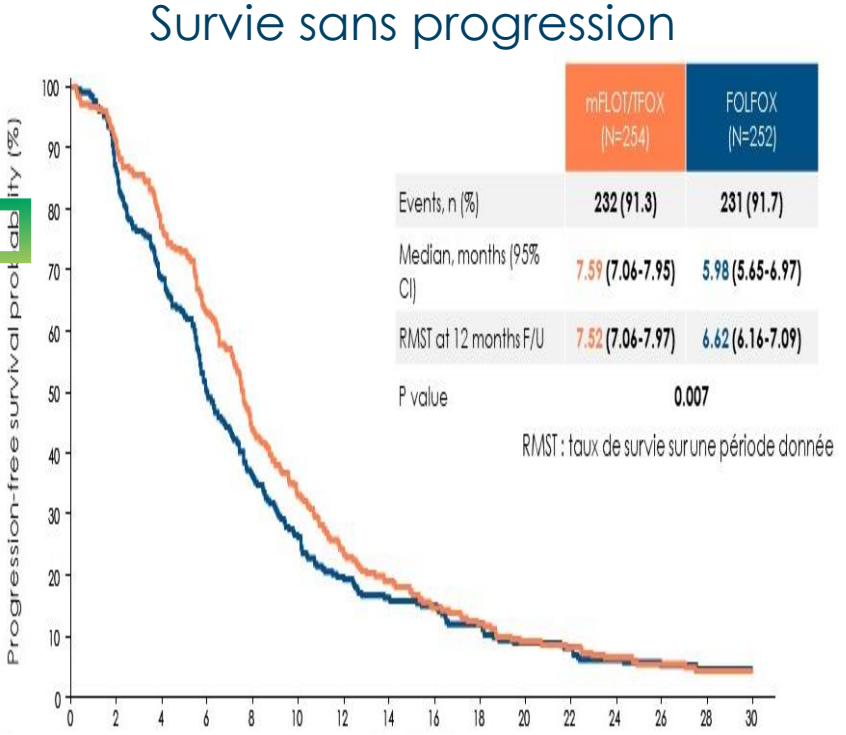
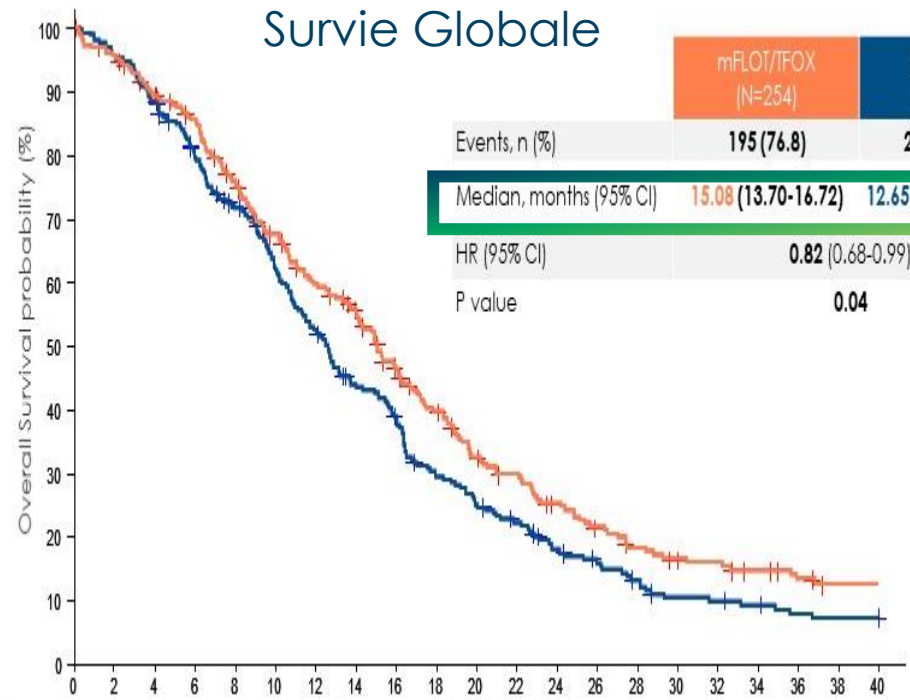
	<b>HER 2 -</b>
<b>CPS</b>	<b>&lt;5</b>

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18.2)



HER2-, CPS<5, MSS, CLD 18.2 -  
**T FOX**

# Phase III: GASTFOX (FFCD – PRODIGE 51) : TFOX vs FOLFOX en L1 des ADK OG avancés, HER2-



**Tx Réponse Objective  
66.2 vs 57.5%**

**TFOX est le nouveau standard à considérer en L1 des ADK OG avancé, HER2- chez les patients éligibles à la triCT et en avec statut MSS et CPS ≤ 5.**

	<b>HER 2 -</b>
<b>CPS</b>	<b>&gt;5</b>

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18.2)



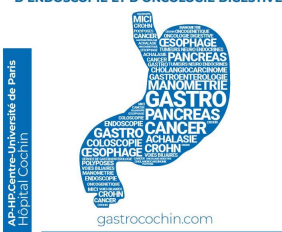
HER2-, CPS>5, MSS, CLD 18.2 -  
FOLFOX + immunothérapie



## Immunothérapie dans l'ADK gastrique en L1

Intérêt de l'immunothérapie associée à la chimio en L1 de l'adénocarcinome œsogastrique :

- **7 études randomisées de phase III positives** (Chimio + immuno [anti PD1/L1] vs chimio)
  - 4 études avec patients occidentaux & 3 études chinoises
  - Etudes avec patients occidentaux :
    - **KN-062** : pembrolizumab (+ 5FU Platine), négative
    - **CheckMate 649** : nivolumab (+ 5FU oxaliplatine), AMM & remboursement pour CPS  $\geq$  5
    - **KN-859** : pembrolizumab (+ 5FU oxaliplatine), AMM & remboursement pour CPS  $\geq$  1
    - **Rationale 306** : Tislelizumab (+ 5FU oxaliplatine), positive



HER 2 -
CPS >5

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18.2)

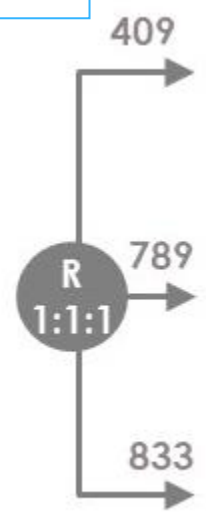


HER2-, CPS>1, MSS, CLD 18.2 -  
FOLFOX + NIVOLUMAB

## Checkmate 649

### Critères inclusion

- ADK gastriques/JOG/œsophage
- Non résécables, avancés ou métastatiques
- HER2 -
- ECOG 0-1
- Non prétraités



**NIVO 1 + IPI 3**  
4 cycles/3 sem.  
puis NIVO 240 mg/2 sem.

**NIVO 360 mg + XELOX /3 sem. ou**  
**NIVO 240 mg + FOLFOX /2 sem.**

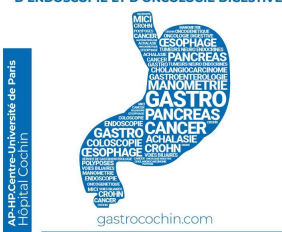
**XELOX /3sem ou**  
**FOLFOX /2sem**

### Co-critère principal :

- SG et SSP (PD-L1 CPS ≥ 5)

### Critères secondaires :

- SG (PD-L1 CPS ≥ 1 et ts pts)
- SG (PD-L1 CPS ≥ 10)
- SSP (PD-L1 CPS ≥ 10, 1 et ts pts)
- Réponse objective



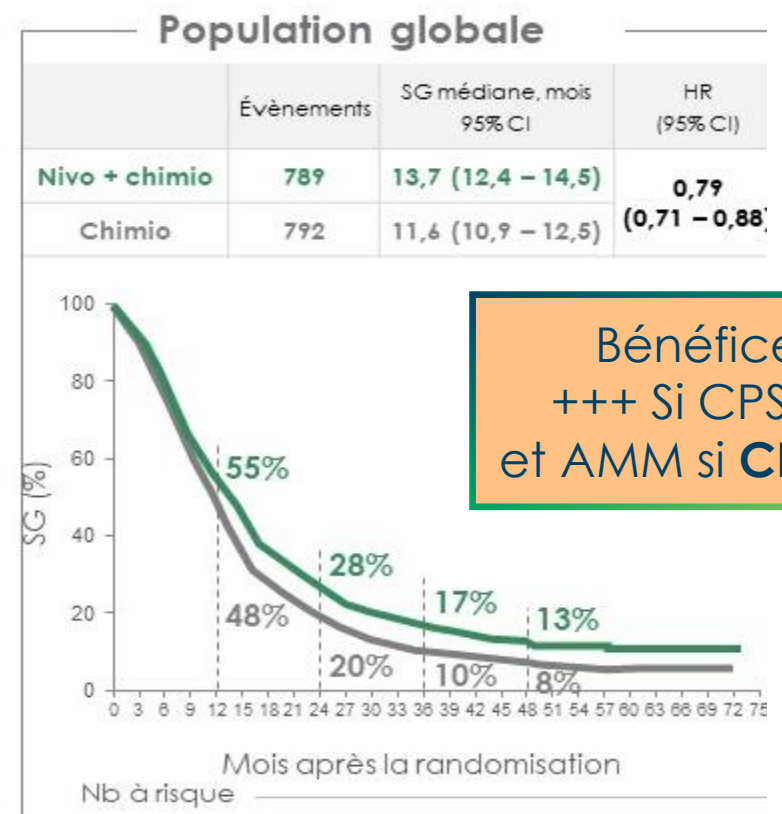
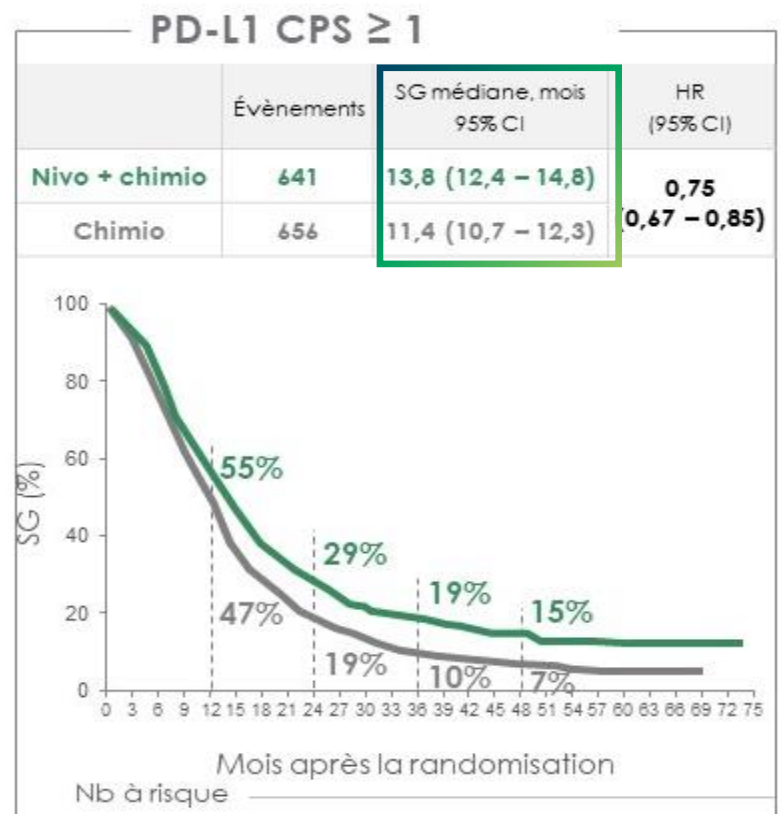
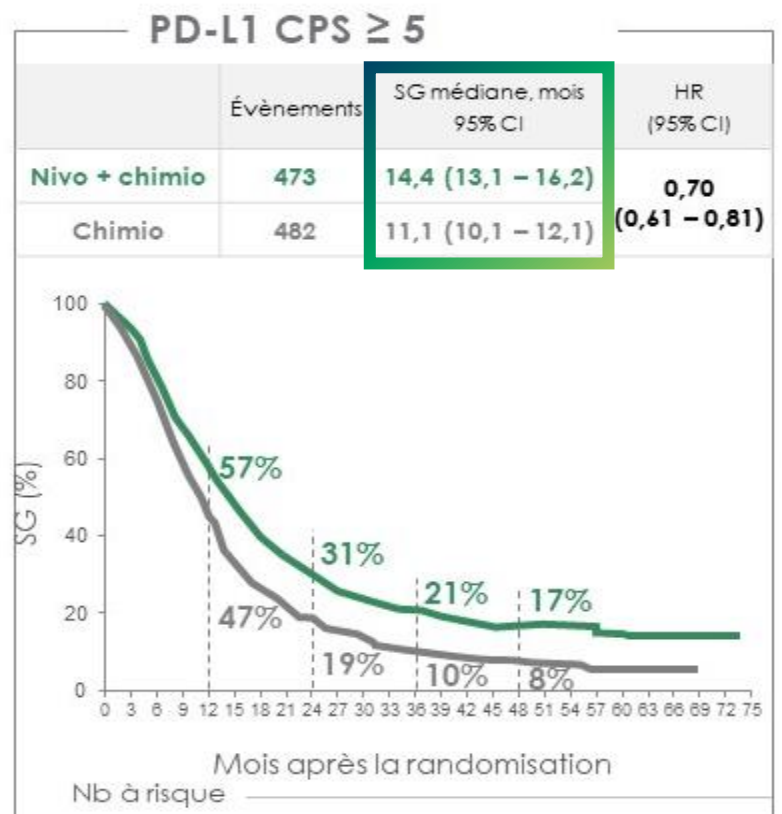
**HER 2 -**  
**CPS <5**

**Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18.2)**

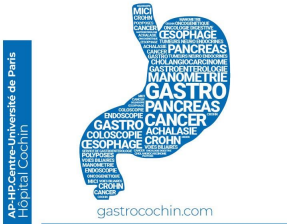
**HER2-, CPS<1, MSS, CLD 18.2 -  
FOLFOX + NIVOLUMAB**

**Phase III Checkmate 649**

Actualisation à 4 ans – Survie Globale)



**Bénéfice  
+++ Si CPS>5  
et AMM si CPS >5**



HER 2 -
CPS >1

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18,2)



HER2-, CPS>1, MSS  
FOLFOX + Pembrolizumab

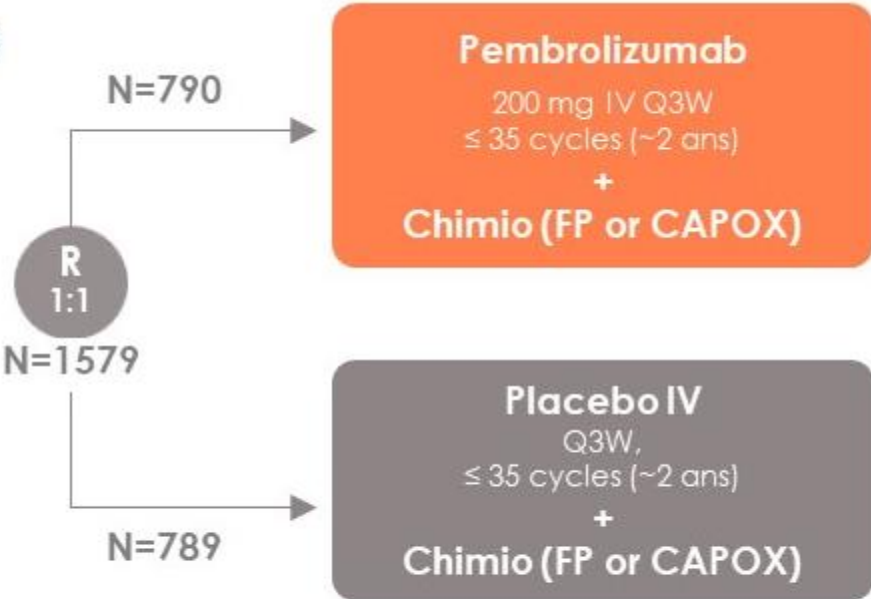
## Phase III Keynote 859

### ADK estomac ou JOG avancé

- Histologiquement prouvé
- LA ou M+
- Non prétraité
- HER2 négatif (en local)
- Statut PD-L1 déterminé (centralisé / PD-L1 IHC 22C3)
- ECOG PS 0 or 1

#### Stratification

- Région (Europe/Israël/Amérique du Nord/Australie vs Asie vs reste du monde)
- PD-L1 CPS (<1 vs ≥1)
- Chimiothérapie (FP vs CAPOX)



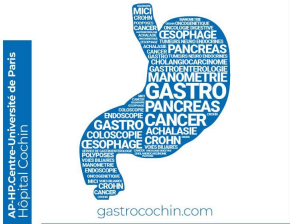
### Objectif primaire :

- Survie globale

### Objectifs secondaires :

- SSP
- Taux de réponse objective
- Durée de réponse
- Tolérance

FP : 5FU 800 mg/m2/j IV J1-5 Q3W + cisplatine 80 mg/m2 IV Q3W.  
CAPOX : capecitabine 1000 mg/m2 PO 2x /j J1-14 Q3W + oxaliplatine 130 mg/m2 IV Q3W.  
Cisplatine et oxaliplatine limités à 6 cycles selon les recommandations des différents pays.



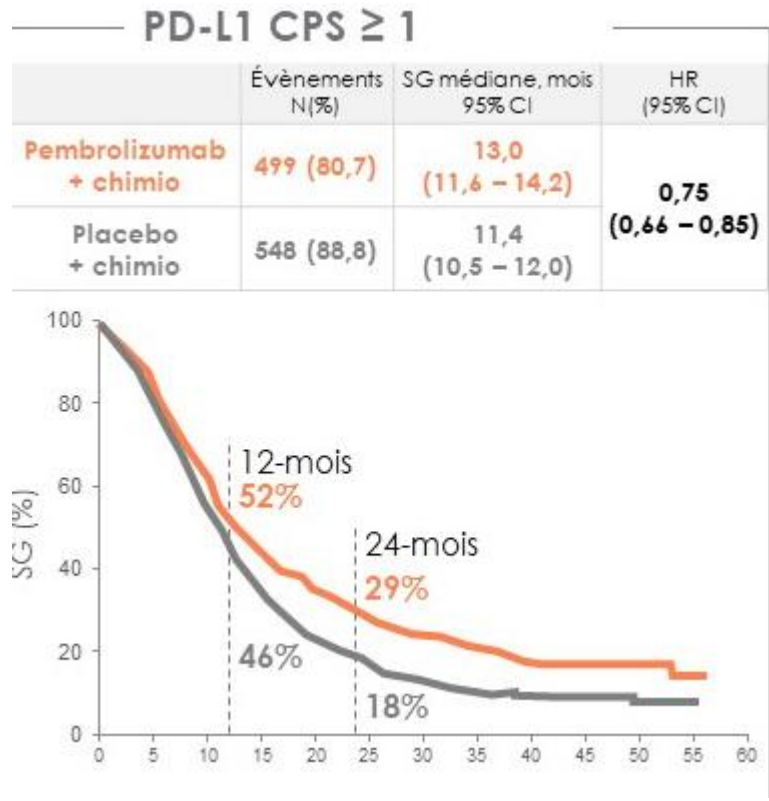
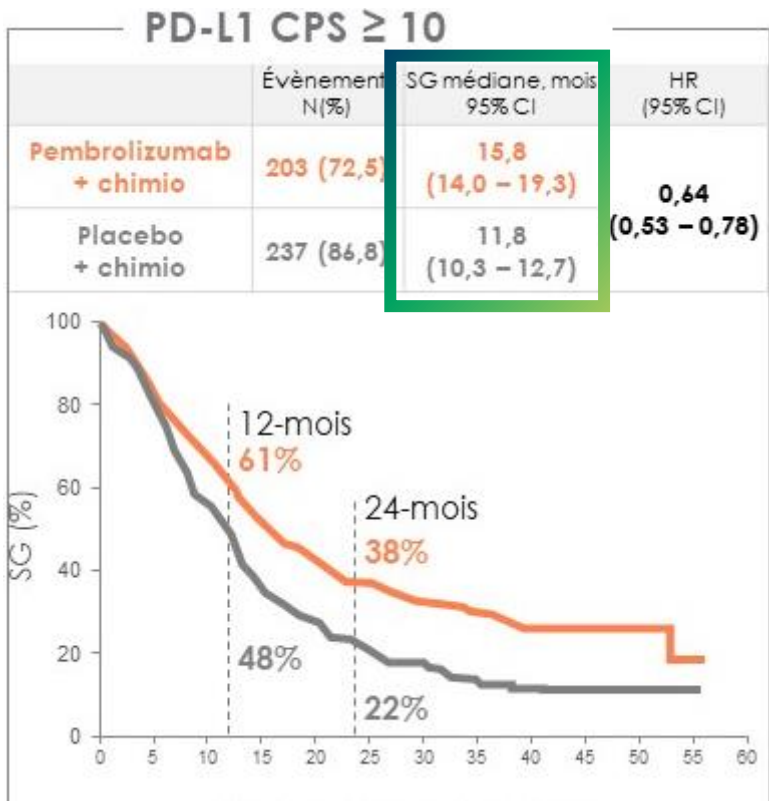
**HER 2 -**  
**CPS >1**

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18,2)

HER2- CPS>1, MSS  
FOLFOX + Pembrolizumab

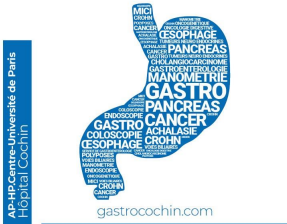
**Phase III Keynote 859**

**Survie Globale**



Bénéfice  
+++ Si CPS>10  
++ et AMM si **CPS >10**





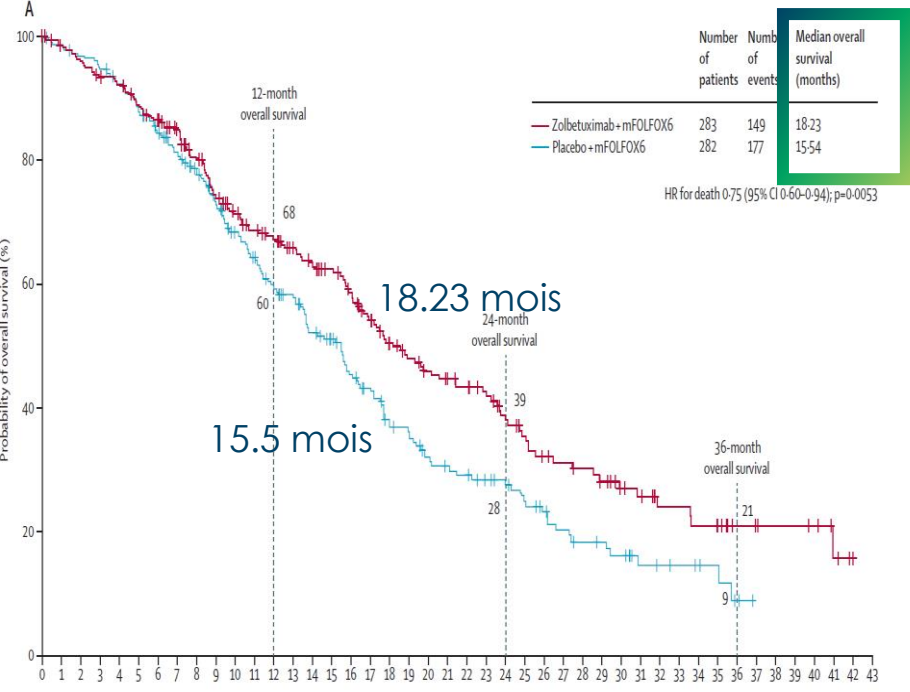
	<b>HER 2 -</b>
<b>CPS</b>	<b>&lt;1</b>
<b>CLD18.2</b>	<b>+</b>

Cancer gastrique avancé  
(HER2, PD1 CPS, MSI, CLD18,2)

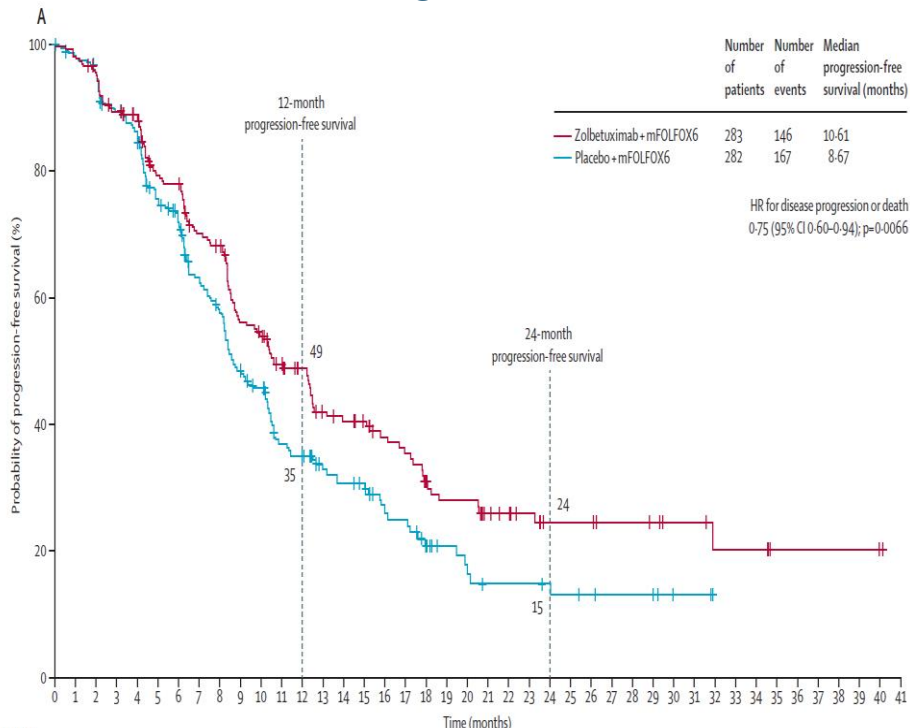


HER2-, CPS<1, MSS, CLAUDINE 18.2 +  
**FOLFOX + ZOLBETUXIMAB**

Survie Globale



Survie sans progression



Attention Accès précoce pour ADK **gastriques** avancés, **HER-2 négatif**, **Claudin 18.2 positives** et **n'exprimant pas PD-L1 (score CPS < 5)**



# Cancer gastrique avancé

**Faire des biopsies**  
++++  
pour diagnostic +  
MSI/dMMR  
HER2  
PD1 CPS  
CLD18.2

MSI/dMMR  
HER2  
PD1 CPS  
CLD18.2

Immunothérapie

HER2 +  
2+ / FISH  
3+

HER2 -

PD1 CPS -

PD1 **CPS > 1**

PD1 CPS < 1

PD1 CPS > 5

PD1 CPS > 10

FOLFOX  
+ Trastuzumab

FOLFOX  
+ Trastuzumab  
+ Pembrolizumab

TFOX

FOLFOX  
+ Nivolumab

FOLFOX  
+ Pembrolizumab  
Ou  
FOLFOX  
+ Nivolumab

Claudine 18.2 +  
FOLFOX + Zolbetuximab





SERVICE DE GASTROENTÉROLOGIE  
D'ENDOSCOPIE ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE

AP-HP, Centre-Université de Paris  
Hôpital Cochin



[gastrocochin.com](http://gastrocochin.com)

**Merci de  
votre attention**