



HAL
open science

Comparaison des schémas paclitaxel / ramucirumab et FOLFIRI en 2e ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes gastriques métastatiques : étude rétrospective multicentrique

Julie Wasselin

► **To cite this version:**

Julie Wasselin. Comparaison des schémas paclitaxel / ramucirumab et FOLFIRI en 2e ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes gastriques métastatiques : étude rétrospective multicentrique. Hépatologie et Gastroentérologie. 2019. dumas-02747815

HAL Id: dumas-02747815

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02747815>

Submitted on 3 Jun 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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019

N° 2019-174

**Comparaison des schémas paclitaxel / ramucirumab et
FOLFIRI en 2^{ème} ligne de chimiothérapie des
adénocarcinomes gastriques métastatiques : étude
rétrospective multicentrique.**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

DIPLOME D'ETAT

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 OCTOBRE 2019

PAR

JULIE WASSELIN

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Madame le Docteur Sandra BODEAU

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Vincent HAUTEFEUILLE

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive

Chef de Service et chef de Pôle

Pôle "Médecine-chirurgicale digestive, rénale, infectieuse, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, je vous en remercie.

Votre expertise et votre implication pour ce service sont à prendre en modèle.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance pour votre enseignement.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Oncologie Médicale

Chef de Service

Pôle Oncopôle

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Merci pour votre expertise lors des réunions de concertation pluridisciplinaire. L'implication que vous portez à vos patients et à l'ensemble de votre équipe est à prendre en exemple.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chirurgie Digestive

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Tu me fais l'honneur de juger ce travail,

Merci pour ta disponibilité, ton expertise et ton esprit d'équipe entre nos deux services.

Tu trouveras ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître,

Madame le Docteur Sandra BODEAU

Maitre de conférences des universités-Praticien Hospitalier

Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie.

Pôle Biologie et Santé des Populations.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Vincent HAUTEFEUILLE

Praticien Hospitalier

Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive

Pôle "Médecine-chirurgie digestive, rénale, infectieuse, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail,

Je te remercie pour ton implication, ta confiance et ta disponibilité sans mesure. Tu as l'étoffe d'un universitaire, tu le sais.

Tu trouveras ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mes parents,

Quelques lignes ne seront surement pas suffisantes pour vous témoigner ma reconnaissance. Merci pour l'éducation que vous m'avez apportée et aux valeurs que vous m'avez transmises. Merci pour votre soutien inconditionnel depuis le tout début, dans les bons comme dans les moments difficiles, merci pour les sacrifices réalisés, pour toute l'attention que vous m'avez apportée, pour votre présence, pour votre écoute. Cette thèse, c'est tout simplement grâce à vous.

A ma famille,

Merci pour votre soutien, vos encouragements et votre reconnaissance.

A Alexandre,

Merci pour tout...

A Maryse et Patrice,

Merci pour votre bienveillance et pour votre soutien. Merci pour tout ce que vous nous apportez, à moi et Alexandre, et qui nous permet de vivre heureux ensemble.

A Neila,

Quatre années qui ont fait naître cette nouvelle et belle amitié, à ce soutien mutuel que l'on se voue, à tout ce que l'on a pu s'apporter, dans les bons comme les mauvais moments, où les larmes pouvaient se changer en rires si rapidement et heureusement. Tu vas me manquer... Mais Lille et Amiens ne sont pas si loin.

A Apolline,

Mon amie de toujours, toi qui as cette capacité d'être tellement apaisante et rassurante. Et où nos liens ne changent pas malgré la distance. Toutes ces journées passées ensemble à réviser ont permis d'en arriver là aujourd'hui. Félicitations à toi et Victor pour cette petite Bertille qui est un véritable amour.

A Philippe,

Toi qui es comme un frère pour moi.

A la team des futurs assistants, Marie, Jo, et Yoyo

Aux fou-rires, à nos soirées, aux voyages passés et à venir, qui continueront malgré les éloignements géographiques.

A Amandine,

Mamandine, toi qui as toujours su trouver les mots justes pour me rassurer comme pour me booster. Cette 3^{ème} année sans toi au loft a créé un vide, ton rire m'a souvent manqué. J'espère que ce nouveau poste ne nous éloignera pas.

A Camille et Pierre,

Chamiiiiiiiiiiiile, Peteuuuuux, à nos soirées, à nos concerts, à nos rires. Merci d'avoir supporté les moments pas toujours faciles et le stress d'avant-thèse. A notre amitié, qu'elle se poursuive sur Lille !

A Marion T,

Je suis heureuse d'avoir fait mon internat à tes côtés, ta justesse, ta gentillesse et ta simplicité font de toi une amie et collègue idéale. J'aurai aimé l'être encore 2 ans de plus.

A la team onco-chu Huriez, Claire, Marie, Sebastian, Antonin et Simon,

Un de mes meilleurs semestres, même s'il n'est pas toujours facile de booker nos 6 emplois du temps, c'est toujours un plaisir de se revoir. Les bichons et les Bichettes !!

A mes co-internes, Xixi, Anouck, Clément, Lulu, Marie, Jo, Oumi, Marco et Erica,

Les soirées gastro et les journées DES resteront mémorables. Gardez cet esprit d'équipe et d'entraide qui a toujours caractérisé l'HGE Amiens.

A mes jeunes co-internes Aurélien et Albane,

On dit toujours qu'un lien particulier se crée entre l'interne des soins continus et ses co-interne de gastro-A. C'est vrai. Vous allez me manquer, j'aurai adoré être l'une de vos assistantes, mais quelque chose me dit que je vous retrouverai à Lille.

A la team des amis du bandana du docteur V,

A vous qui avez fait vivre ce loft pendant 3 années mémorables.

Aux amis et copains de faculté,

Pour le chemin fait ensemble, parsemé de stages, d'examens comme de soirées et de week-end.

A mes chefs, Vincent, Sami, Mathurin, Jean-Phi, Julien, Marion A-S, Ruxandra, Justine, Clémentine et Clara.

A mes anciens chefs, Valérie, Marie C, Justine T, Henri et Adrien,

Je vous remercie pour vos enseignements et pour votre disponibilité. Merci de votre confiance dans les moments de doute. Vous êtes l'âme de ce service dont beaucoup nous envie cet esprit d'équipe, de cohésion, de soutien et d'entraide.

A mon ex co-interne et maintenant chef Aline,

Aline, c'est un peu comme quand on arrive dans le nord, on pleure une fois en arrivant et une fois en repartant. Merci pour ta bienveillance et ta générosité. Garde toujours cette justesse qui te caractérise. Les petites sessions reportages vont me manquer, qui m'informera sur les prochaines promos d'internes ?? Tu vas me manquer.

Aux Pr Dupas, Dr Brazier, Dr Joly, Dr Decrombecque,

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre implication dans notre internat, de m'avoir formée et transmis vos connaissances.

Au Dr Delcenserie,

Merci pour votre confiance et pour la suite de ma carrière.

A Laetitia,

Toi qui as été ma maman de travail pendant ce premier semestre qui n'était pas tout rose. Toi qui illumines ma journée quand je te croise. Tu vas me manquer.

A Louisette,

Ma loulou, toi que j'aimerais débaucher pour t'avoir comme secrétaire. Merci pour ces 4 années, pour ton sourire et ta gentillesse. Tu vas me manquer.

A Catherine et Régine,

Merci pour votre bienveillance et votre douceur.

A l'équipe des endoscopies, Séverine, Karine, Aurélie, Natasha, Mme Cuvillier, Colin, Elodie, Vincent, Camille, Isabelle, Estelle, Véronique, Bénédicte etc...

Merci pour votre bonne humeur et votre esprit d'équipe. Merci de m'avoir soutenue dans les derniers mois avant la thèse.

Aux infirmières, aide soignantes, ASH des services d'HGE B, d'HGE A, et de soins continus, aux secrétaires,

Merci pour ces années passées ensemble, pour votre patience et vos conseils.

A l'équipe d'oncologie médicale du CHU Huriez, et au Dr Ploquin, au Dr Turpin et au Dr Dessaut,

Un de mes meilleurs semestres, je ne vous oublierai pas. Merci pour tout ce que vous m'avez appris dans le domaine de l'oncologie, sur le plan humain comme intellectuel.

A tous les médecins que j'ai rencontré pendant l'externat et qui ont tous contribué à mon amélioration humaine et professionnelle et que je n'oublierai pas, Dr Dujardin (pour la première coro et le premier choc cardiogénique et la confiance que tu m'as accordé pour sauver ce patient), Dr Nugue , Dr Lallemand (pour ma première ETT « -alors, qu'est-ce que t'en penses ? -c'est noir»), Dr Alaoui, Dr Lubret (pour la première ponction pleurale, ponction péricardique, à cette première mort violente qui nous éprouvée ensuite) Dr Verbrugge (pour le premier pace-maker posé sur le son d' « Here comes the sun »), Dr Mesbah (à toutes les raretés qu'on essayait de chercher et tous ces « passera pas l'hiver », Dr Bataille (pour votre confiance et le premier tour « comme une interne » en 4^{ème} année, Dr Daroux (à toute la rigueur que tu m'as appris), Dr Botte (qui m'a aidé à choisir HGE alors que j'étais FFI de néphro), Dr Ziadé (la première GPE posée), Dr Katherine (qui m'a fait aimer la gastro-entérologie dans toute sa diversité), Dr Cateau (qui a commencé à me donner la fibre oncologique), Dr Cordova, Dr Dubois, Dr Regany, Dr Delange, Dr Canart (pour mes premières consultations, à toute l'humanité que vous avez envers vos patients et aux valeurs que vous m'avez transmis), Dr Deguines (pour mes premières chirurgies, « ah ce volvulus de la vésicule biliaire ») , Dr Loridan (votre rigueur à prendre en exemple), Dr Degroote, Dr Zarhedine (et tous ses « allez super Juju »), Dr Leduc (pour toute les « ou alors ça pourrait être une porphyrie ? ») et toute l'équipe de la médecine polyvalente de St Vincent...

RESUME

Introduction : plusieurs options thérapeutiques sont disponibles en 2^{ème} ligne de chimiothérapie des cancers gastriques métastatiques. Peu d'étude les comparent.

Matériel et méthode : étude cas/témoins rétrospective multicentrique comparant le schéma paclitaxel / ramucirumab (PR) au FOLFIRI (FIRI).

Objectif principal : analyse de la survie globale (SG L2). Objectifs secondaires : évaluation de la survie sans progression (SSP L2), des taux de réponse, des taux de contrôle et des toxicités

Résultats : 194 patients inclus : 68 patients ont reçu une CT de type PR et 126 de type FIRI. Il n'y avait pas de différence significative pour les caractéristiques cliniques et histologiques (notamment pour la présence de cellules peu cohésives), en dehors de l'âge (59 versus 63,9 ans, $p < 0,01$) et du nombre médian de sites métastatiques (2 versus 1, $p = 0,03$) dans les groupes PR et FIRI respectivement. Le délai médian de suivi était de 37,6 mois. Il n'y avait pas de différence pour la médiane de SG L2 avec 9,8 mois dans le groupe PR et 8,3 mois dans le groupe FIRI ($p = 0,28$), de même que pour la médiane de SSP L2 (5,6 contre 4,1 mois, $p = 0,16$). Les toxicités de grade 3-4 ($n = 43$) étaient globalement similaires entre les bras PR et FIRI. Il y avait plus d'asthénie (43,5% contre 5,2%, $p = 0,03$), de nausées (17% contre 0%, $p = 0,02$) et de vomissements (17% contre 0%, $p = 0,02$) dans le bras FIRI.

Conclusion : L'association PR n'est pas supérieure au FOLFIRI, même s'il existe une tendance non significative en faveur du bras PR.

Mots clés : adénocarcinome gastrique – métastatique – ramucirumab – survie globale – toxicités.

ABSTRACT

Introduction: several chemotherapies are available for metastatic gastric cancer in second line (2L) treatment, and few studies are comparing them.

Patients and methods: French retrospective multicentric cases/control study comparing paclitaxel / ramucirumab (PR) to FOLFIRI (FIRI). Primary objective was overall survival (2L OS). Secondary objective were progression-free survival (2L PFS), overall response rate (ORR), disease control rate (DCR) and toxicities.

Results: 194 consecutive patients were included: 68 received PR and 126 received FIRI. There was no significant difference for baseline clinical and histological characteristics (especially for the presence of signet ring cells), except for age (59 versus 63,9 years, $p < 0,01$) and median number of metastasis (2 vs 1, $p = 0,03$) in the PR and FIRI groups respectively. The median follow-up time was 37,6 months. There was no difference for the median 2L OS with 9,8 months in the PR group and 8,3 months in the FIRI group ($p = 0,28$), as well as for 2L PFS (5,6 vs 4,1 months, $p = 0,16$). Grade 3-4 toxicities were globally similar between the PR and FIRI group. There were more asthenia (43,5% vs 5,2% $p = 0,03$), more nausea (17% vs 0%, $p = 0,02$) and more vomiting (17% vs 0%, $p = 0,02$) in the FIRI group.

Conclusion: paclitaxel / ramucirumab is not superior to FOLFIRI, even if there is a trend for PR.

Key-words: gastric adenocarcinoma – metastatic – ramucirumab – overall survival - toxicities.

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction.....	19
II.	Matériel et méthode	21
	A. Type d'étude	21
	B. Critères d'inclusion.....	21
	C. Critères d'exclusion.....	21
	D. Recueil de données.....	22
	E. Analyses statistiques.....	23
	F. Objectifs de l'étude.....	23
III.	Résultats	24
	A. Caractéristiques en 1 ^{ère} ligne de chimiothérapie.....	24
	B. Caractéristiques clinico-histologiques en L2.....	24
	C. Données de survie et de réponse	25
	D. Résultats de l'analyse univariée et multivariée	27
IV.	Discussion	29
V.	Conclusion	32
VI.	Annexes	33
VII.	Références bibliographiques	37

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU : 5-Fluoro-Uracile

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

AGEO : Association des Gastro-Entérologues Oncologues

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CA 19-9 : Antigène carbohydrate 19-9

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Comité nationale de l'informatique et des libertés

CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

CT : Chimiothérapie

eCRF : electronic Case Report Form

FIRI : FOLFIRI

FISH : Fluorescent In-Situ Hybridization

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

L1 : 1^{ère} ligne de chimiothérapie

L2 : 2^{ème} ligne de chimiothérapie

mSG : médiane de survie globale

mSPP : médiane de survie sans progression

OMS : organisation mondiale de la santé

PR : paclitaxel / ramucirumab

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SG : Survie globale

SPP : Survie sans progression

UMQVC : Unité de Méthodologie et Qualité de Vie en Cancérologie

VEGF : Vascular endothelial growth factor

I. INTRODUCTION

Le cancer de l'estomac représente 20% des cancers digestifs, bien que son incidence diminue depuis les années 50. Il est souvent diagnostiqué au stade métastatique, relevant alors d'une chimiothérapie palliative. Son pronostic est sombre avec une survie à 5 ans de l'ordre de 10% à 15% (1)

Le taux de réponse de 54% en première ligne (L1) de chimiothérapie (CT) est globalement satisfaisant. La durée moyenne de la première ligne est de 4,3 mois. (2) Les chimiothérapies les plus utilisées en première ligne sont les associations de 5FU avec un sel de platine. Les médianes de survie sans progression pour le FOLFOX et le 5FU-cisplatine étaient respectivement de 5,8 et 3,9 mois, et de 10,7 et 8,8 mois pour la médiane de survie globale, sans différence significative dans l'étude prospective allemande de Al Batran et al. (3) De plus, le FOLFOX provoquait moins de nausée, de vomissement, de fatigue, de toxicité rénale et d'alopécie que le cisplatine, même s'il y avait un peu plus de neuropathie sensitive grade 3-4. (4)

Après progression, les soins de supports seuls permettent une survie globale de 3 à 4 mois. Toutefois, 55% des patients conservent un état général compatible avec la réalisation d'une seconde ligne de chimiothérapie (2). Les schémas validés en deuxième ligne (L2) par le thésaurus national de cancérologie digestive comprennent les chimiothérapies à base d'irinotecan, les taxanes et/ou le ramucirumab (anticorps anti VEGFR2, inhibant l'angiogénèse)(5)

L'irinotécan en monothérapie dans l'étude de Thuss-Patience et al (6), permet une médiane de survie globale de 4 mois versus 2,4 mois pour les soins de support. En France, la cohorte METESTOMAC montre que le schéma le plus utilisé en L2 est le FOLFIRI (association d'irinotecan et de 5FU) pour 47% des patients avec un délai médian de progression après le début de L2 de 2,5 mois.

Dans l'étude prospective randomisée RAINBOW, l'association paclitaxel / ramucirumab versus paclitaxel seul améliore la survie globale de 2,2 mois avec une médiane de 9,6 mois contre 7,4 mois (7). L'étude coréenne de vraie vie de Minkyu Jung et al retrouvait une survie globale médiane du paclitaxel / ramucirumab de 8,6 mois (8).

L'incidence des formes à cellules indépendantes a été multipliée par 10 entre 1970 et les années 2000. Cette forme atteint des sujets plus jeunes, plus de femme et avec des stades plus avancés. Le pronostic des adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes

(ADCIG) est controversé. Dans une méta-analyse de 14 études de cancers gastriques à des stades avancés, le pronostic de ces formes était péjoratif en analyse univariée, mais plus en multivarié après ajustement sur le stade. (9)

A notre connaissance, au moment de débiter ce travail, aucune étude ne comparait les schémas de chimiothérapie paclitaxel / ramucirumab et FOLFIRI en deuxième ligne. Une étude de phase II est cependant en cours, comparant le FOLFIRI / ramucirumab au paclitaxel / ramucirumab. Les résultats préliminaires retrouvent des taux de contrôle de 65 et 50% respectivement, avec des toxicités de grade III équivalentes dans les 2 groupes. (10)

Le but de cette étude cas-témoins, multicentrique et rétrospective était d'évaluer et de comparer la survie globale des patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique métastatique traités par paclitaxel / ramucirumab et des patients témoins ayant eu du FOLFIRI en 2^{ème} ligne de chimiothérapie. Si une différence était constatée entre les 2 schémas en survie globale, un score de propension serait réalisé afin d'atténuer un éventuel biais de sélection. Enfin, les facteurs associés à la survie globale ont été recherchés.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective cas/témoins, non interventionnelle, multicentrique française, réalisée dans 22 centres dont 20 centres de l'Association des Gastro-entérologues Oncologues (AGEO). Elle porte sur des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique métastatique ayant reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie. Les cas ont été traités par l'association paclitaxel / ramucirumab (PR) (paclitaxel 80 mg/m² à J1, J8 et J15 – ramucirumab 8 mg/kg à J1 et J15 – J21=J1) et les témoins par l'association 5-fluorouracile / irinotecan (FOLFIRI (FIRI): irinotécan 180 mg/m² à J1 – acide folinique 400 mg/m² à J1 – 5-fluorouracile bolus de 400 mg/m² à J1 juste après l'acide folinique, suivi de 5-fluorouracile en infusion continue à 2400 mg/m² sur 46 heures – J15=J1).

B. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient majeurs, porteurs d'un adénocarcinome gastrique prouvé histologiquement, métastatique de manière synchrone ou métachrone et HER2 négatifs. Le sous-type des adénocarcinomes à cellules indépendantes (ou à cellules peu cohésives) était autorisé. La première ligne de chimiothérapie devait être un sel de platine avec du 5FU, soit du FOLFOX4 simplifié soit du 5FU-cisplatine. La deuxième ligne de chimiothérapie étudiée devait être administrée entre l'automne 2014 et le 31 décembre 2018. Leur statut OMS devait être compris entre 0 et 2.

C. Critères d'exclusion

Étaient exclus les patients OMS 3 ou 4, les patients ayant une chimiothérapie à base d'anthracycline (épirubicine) ou à base de taxanes en L1, les adénocarcinomes HER2 positifs (3+ ou 2+ FISH+) ainsi que les patients ayant eu un cancer dans les 5 ans précédents l'inclusion et non considérés comme guéris. Les tumeurs mixtes et les autres types de cancers gastriques étaient également exclus. Si un autre cancer avait été diagnostiqué, la preuve d'une maladie métastatique gastrique était nécessaire.

D. Recueil de données

1. Méthode

Les données ont été recueillies de manière rétrospective entre mai 2019 et août 2019. Les gastro-entérologues et oncologues médicaux ont été sollicités afin d'identifier et d'inclure les patients.

Les données anonymisées étaient saisies sur un formulaire électronique (eCRF) sécurisé (CleanWeb™, Telemedicine Technologies) répondant aux exigences réglementaires, hébergé par l'unité Méthodologie et Qualité de Vie en Cancérologie du CHU de Besançon, accessible avec un identifiant et un code personnel. Une vérification de la concordance des données a été effectuée via le logiciel CleanWeb et, dans la mesure du possible, les données manquantes ou erronées ont été complétées.

L'eCRF a été conçu en collaboration avec le laboratoire de statistique Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie en Cancérologie du CHU de Besançon (UMQVC), avec Mme Aurélia Meurisse (data manager) et Mme Astrid Pozet (épidémiologiste et statisticienne).

2. Paramètres recueillis :

Etaient recueillis les paramètres suivants :

- caractéristiques démographiques : date de naissance, sexe, date de décès ou date des dernières nouvelles.
- paramètres cliniques : poids, taille, statut OMS, date du diagnostic initial et métastatique, localisation de la tumeur (jonction ou corps gastrique), métastases (site, caractère synchrone ou métachrone).
- paramètres histopathologiques : type histologique (intestinal ou diffus), présence et pourcentage de cellules indépendantes, degré de différenciation.
- paramètres biologiques : taux d'Antigène carcinoembryonnaire (ACE, en ng/mL), d'Antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9, en UI/mL), taux d'albumine en g/L.
- paramètres thérapeutiques : prise en charge chirurgicale antérieure, type de chimiothérapie de L1 et de L2 ainsi que chimiothérapies ultérieures, dates et nombre de cures, meilleure réponse pour chaque ligne thérapeutique définie par les critères RECIST 1.1 (11), date de progression.

E. Analyses statistiques

Les variables continues sont exprimées en médiane, interquartile et intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et effectif total. Les médianes de survie globale et de survie sans progression chez les cas et les témoins ont été analysées selon une méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le test du log-rank.

La survie globale (SG) L1 et L2 était définie par le délai entre la date de la 1^{ère} cure métastatique, respectivement de la 1^{ère} et de la 2^{ème} ligne de CT, et la date du décès ou des dernières nouvelles. Les médianes de survie globale ont été évaluées en L1 et en L2 (mSG L1 et mSG L2) et comparées chez les cas (PR) et les témoins (FIRI). La survie sans progression était définie par le délai entre le début de la chimiothérapie (en L1 et en L2) et la date de progression. Les médianes de survie sans progression en L1 et en L2 (mSSP L1 et mSSP L2) ont été évaluées et comparées. Le taux de réponse objective (patients en réponse complète et en réponse partielle selon les critères RECIST 1.1) et le taux de contrôle (patients en réponse complète, en réponse partielle ou stables selon les critères RECIST1.1) ont été évalués en L1 et en L2 et comparés. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les toxicités de grade 3 et 4 ont été détaillées et comparées.

Les différentes variables influençant la survie globale en analyse univariée avec un degré de significativité inférieur à 0,05 (p du log rank) ont été sélectionnées pour le modèle multivarié (modèle de régression logistique de Cox). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative dans l'analyse univariée et multivariée.

F. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale à partir de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac métastatique et de déterminer si l'un des 2 schémas était supérieur à l'autre.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression en L2, les taux de réponse et de contrôle en L2, ainsi que les facteurs associés à la survie globale. Enfin, les toxicités des deux schémas étaient étudiées.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques 1^{ère} ligne de chimiothérapie

Au total, 194 patients dans 22 centres français (18 CHU, 2 CRLCC et 2 cliniques) ont été inclus consécutivement entre 2014 et 2018, soit 68 cas traités par paclitaxel / ramucirumab et 126 témoins traités par FOLFIRI. [Annexe 1]

En début de CT L1, les patients étaient essentiellement OMS 0-1 dans le bras PR (93%) et FIRI (87%) sans différence significative ($p=0,24$). La première ligne était en grande majorité du FOLFOX, 89 et 93% respectivement ($p=0,33$). Il n'y avait pas de différence entre la durée de la première ligne et le nombre de cures reçues entre les 2 groupes. La réponse objective n'était pas différente (39% et 41% respectivement, $p=0,81$), de même que le taux de contrôle (69% et 75%, $p=0,36$). Les analyses de survie ont été évaluées sur 189 patients en L1. Entre les bras PR et FIRI, il n'y avait pas de différence de SSP L1, estimée à 9,4 mois et 9,6 mois et de SG L1 (18,9 mois contre 18,7 mois, $p=0,56$). [Annexe 2]

B. Caractéristiques clinico-histologiques en L2

Elles sont résumées dans l'annexe 3. Les patients étaient essentiellement des hommes (73%), avec un adénocarcinome gastrique de type intestinal (67%) localisé au corps de l'estomac (59%) et peu différencié (49%), 41 % des patients présentaient un contingent de cellules indépendantes.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur les données clinico-histologiques en début de L2, sauf pour le groupe PR qui avait une population plus jeune (59 contre 64 ans, $p<0,01$), plus de sites métastatiques (2 versus 1, $p=0,03$). La chirurgie du primitif n'avait été réalisée que pour 29% et 28% des patients, les métastases étaient majoritairement synchrones, et il n'y avait pas de différence dans la répartition des sites métastatiques, le péritoine étant le site majoritaire. Il n'y avait pas de différence sur le score OMS, la perte de poids, le taux d'albumine, le taux d'ACE, le taux de CA19.9. La durée de la deuxième ligne était de 3,2 mois dans le groupe PR et 2,5 mois dans le groupe FIRI ($p=0,06$).

C. Données de survie et de réponse

Le suivi médian de la cohorte était de 37 mois. A la fin de l'étude 22 patients étaient encore vivants et l'on compte 22 perdus de vue. Concernant la SG en L2, elle a été réalisée sur 192 patients. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative avec une mSG L2 de 9,9 mois dans le groupe paclitaxel / ramucirumab et de 8,3 mois dans le groupe FOLFIRI ($p=0,56$).

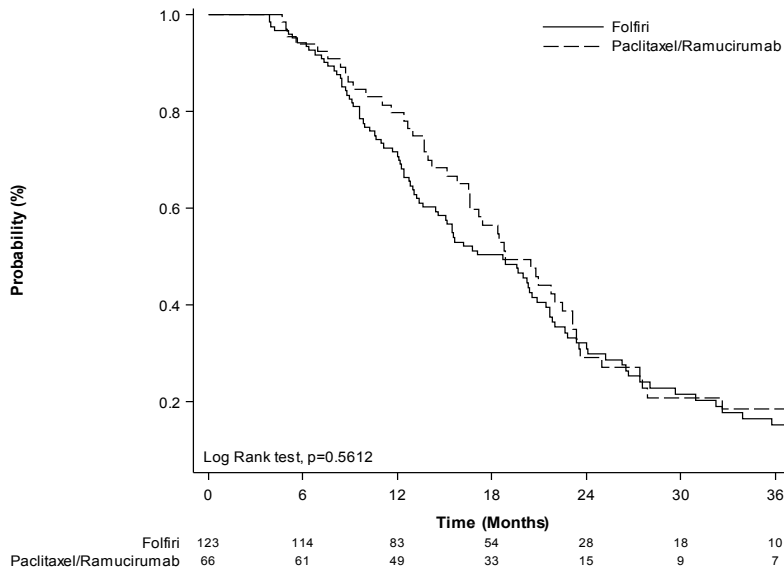


Figure 1 : Survie globale L2 par traitement (bras PR et FIRI)

Pour les objectifs secondaires, il n'y avait respectivement pas de différence en termes de survie sans progression en L2 (5,6 mois contre 4,1 mois, $p=0,16$), de taux de réponse objective (15,8% contre 13,5%, $p=0,68$) et de taux de contrôle L2 (67% contre 58%, $p=0,28$).

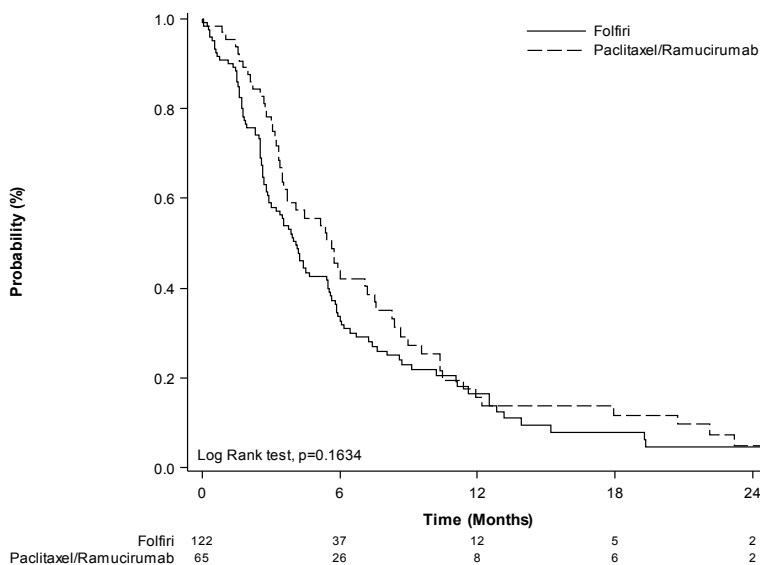


Figure 2 : Survie sans progression L2 par traitement (bras PR et FIRI)

	Tous n=194 (%)	FOLFIRI n=126	Pacli /Ramu n=68	p
Meilleure Réponse				
Réponse complète	5 (3.11)	2 (1.92)	3 (5.26)	0.54
Réponse partielle	18 (11.18)	12 (11.54)	6 (10.53)	
Stabilité	76 (47.20)	47 (45.19)	29 (50.88)	
Progression	62 (38.51)	46 (41.35)	19 (33.33)	
Non évaluée	33	22	11	
Réponse objective				
Réponse complète + Réponse partielle	23 (14.29)	14 (13.46)	9 (15.79)	0.68
Contrôle				
Réponse complète + Réponse partielle +stabilité	99 (61.49)	61 (58.65)	38 (66.67)	0.32
	n=192	n=125	n=67	p
Médiane de survie globale en mois (IC 95%)	8.6 (7.54-10.0)	8.3 (6.26-9.57)	9.9 (7.87-12.19)	0.28
Médiane de survie sans progression en mois (IC 95%)	4.4 (3.57-5.57)	4.1 (2.92-5.47)	5.6 (3.57-7.54)	0.16

Tableau 1 : Taux de contrôle et taux de réponse en L2

Les toxicités de grade 3 et 4 concernaient 42 patients sur 194 évaluables. Leurs pourcentages étaient dans l'ensemble similaires entre les bras PR et FIRI (28% contre 19%, $p=0,17$). Il y avait cependant plus d'asthénie (43,5% versus 5% $p=0,03$), de nausées (17% versus 0% $p=0,02$) et de vomissements (17% versus 0% $p=0,02$) dans le groupe FIRI que dans le groupe PR. [Annexe 4]. Bien que non significative, on notait plus de neutropénie dans le bras PR (36% contre 13%, $p=0,07$).

Suite à la deuxième ligne, 53,7% des patients accèdent à une 3^{ème} ligne (n=102) et 13,9% ont bénéficié d'une 4^{ème} ligne (n=27).

D. Analyse univariée et multivariée des facteurs associés à la survie

1. Analyse univariée

Les données de l'analyse univariée des facteurs associés à la survie L2 sont regroupées dans le tableau 2.

Survie Globale Brute L2	Analyse univariée		
	HR	IC 95%	p
Age au diagnostic (n=192)			
≤ 60ans	1		
> 60ans	0.68	(0.49-0.96)	0.03
Chirurgie du primitive (n=192)			
Non	1		
Oui	0.60	(0.42-0.87)	0.007
Métastases (n=190)			
Synchrones	1		
Métachrones	0.65	(0.45-0.93)	0.02
Sites métastatiques au diagnostic			
Foie (n=192)	0.85	(0.60-1.2)	0.35
Ganglion (n=192)	0.98	(0.70-1.37)	0.92
Péritoine (n=192)	1.54	(1.11-2.14)	0.008
Poumon (n=192)	1.38	(0.83-2.30)	0.22
Os (n=192)	1.82	(0.84-3.93)	0.12
Autre (n=192)	0.78	(0.45-1.34)	0.37
Indice ECOG en L1 (n=192)			
0	1		
1	1.41	(0.97-2.05)	0.02
2	1.83	(0.98-3.38)	
3	6.86	(1.62-28.9)	
Meilleure Réponse en L1 (n=182)			
Réponse complète	1		
Réponse partielle	1.51	(0.79-2.89)	0.04
Stabilité	2.02	(1.07-3.83)	
Progression	2.34	(1.21-4.53)	
Indice ECOG en L2 (n=187)			
0	1		
1	1.39	(0.86-2.26)	0.0003
2	2.90	(1.64-5.13)	
Perte de poids en début de L2 (n=188)			
Non	1		
Oui	1.52	(1.09-2.13)	0.01
BMI en Kg/m² en début de L2 (n=191)			
BMI < 18,5	1.87	(1.23-2.884)	0.009
BMI 18,5 à 24,9	1		
BMI 25,0 à 29,9	1.58	(1.02-2.43)	
BMI> 30	0.80	(0.37-1.73)	
Nombre de Sites métastatiques en début de L2			
unique	1		0.02
multiple	1.45	(1.05-2.01)	
Sites métastatique en début de L2			
Foie (n=192)	0.6	(0.68-1.35)	0.82
Ganglion (n=192)	0.94	(0.68-1.31)	0.72
Péritoine (n=192)	1.64	(1.17-2.28)	0.004
Poumon (n=192)	1.04	(0.67-1.61)	0.86
Os(n=192)	2.10	(1.29-3.42)	0.003
Autre(n=192)	0.85	(0.50-1.45)	0.54

Tableau 2 : analyse univariée SG L2

2. Analyse multivariée de la SG en L2

Les différentes variables influençant la SG L2 en analyse univariée avec un degré de significativité inférieur à 0,05 ont été sélectionnées pour le modèle multivarié. En raison du nombre d'évènements total (145 décès), un maximum de 14 variables pouvait être introduit dans le modèle de Cox. Les variables significatives en analyse univariée ont été testées et sélectionnées en fonction de leur pertinence clinique. Les variables qui présentaient de fortes corrélations n'ont pas été introduites simultanément. Les variables associées à une meilleure survie étaient la chirurgie du primitif, le score OMS et un site unique métastatique.

Survie Globale Brute L2	Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p
Age au diagnostic ≤ 60ans > 60ans	1 0.72	(0.48-1.07)	0.10
Chimiothérapie de 2ème ligne Folfiri Paclitaxel / Ramucirumab	1 0.887	(0.60-1.29)	0.50
Chirurgie du primitif Non Oui	1 0.65	(0.43-0.98)	0.04
Indice ECOG en L2 0 1 2	1 1.70 3.57	(1.0-2.88) (1.91-6.67)	0.0002
Perte de poids en début de L2 Non Oui	1 1.24	(0.85-1.82)	0.26
BMI en Kg/m² en début de L2 BMI < 18,5 BMI 18,5 à 24,9 BMI 25,0 à 29,9 BMI >30	1.46 1 1.47 0.64	(0.91-2.33) (0.91-2.35) (0.25-1.62)	0.13
Nombre de Sites métastatiques en début de L2 unique multiple	1 1.43	(1.0-2.05)	0.05

Tableau 3 : Analyse multivariée

IV. DISCUSSION

A notre connaissance, ce travail est la plus grande étude rapportant les résultats des schémas FOLFIRI et paclitaxel / ramucirumab dans la vraie vie et comparant leur efficacité en terme de réponse et de survie. Les critères d'inclusion de cette étude étaient stricts afin d'avoir une population homogène (pas de chimiothérapie incluant des taxanes en L1, L2 par FIRI ou PR après sels de platine ou après moins de 6 mois de la fin de la chimiothérapie adjuvante) et donc de limiter les biais d'inclusions propres à une étude rétrospective. Ces critères ne nous ont pas permis d'atteindre le ratio 2 FIRI/1 PR qui aurait été nécessaire pour l'appariement et la réalisation du score de propension prévu initialement. Néanmoins, aucune différence de survie n'ayant été constatée, cela n'a pas été préjudiciable.

Initialement, l'exclusion des patients ayant reçu du cisplatine avait été discutée. Ces patients ont été néanmoins inclus afin d'avoir un effectif plus important. Aucune différence de survie sans progression, de taux de réponse en L1 n'a été constatée, ce qui valide a posteriori l'équivalence des 2 sels de platine en L1. Cette similitude est d'ailleurs retrouvée dans d'autres études (efficacité similaire de l'EOX et l'ECX (12) ; ainsi que du FOLFOX et du 5FU-cisplatine dans l'étude prospective allemande qui ne retrouvait pas de différence en SG ni en SSP [3]). Les patients ayant reçu du cisplatine étaient de toute façon minoritaires (8 %).

Concernant le score OMS, nous ne souhaitons au départ inclure que les patients OMS 0 ou 1 dans les 2 groupes, pour être en adéquation avec l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) du ramucirumab. La consultation préalable des centres inclueurs montre que le schéma PR avait été utilisé chez les patients OMS 2, si bien que près de 18% sont OMS 2, ce qui reflète au final la réalité de la prescription de la chimiothérapie dans la vraie vie.

La réponse objective et le taux de contrôle étaient similaires entre les 2 bras. Concernant les données de survie, il y avait une tendance non significative en faveur du bras PR de 1,6 mois, avec un gain identique de SSP ($p=0,16$) et de SG ($p=0,28$). Pour le groupe PR, la survie était de 9,8 mois, du même ordre de grandeur que dans l'étude RAINBOW avec 9.6 mois (7). Pour le groupe FIRI, la SG L2 était de 8,3 mois, meilleure que dans les anciennes études comparant le FOLFIRI en 2^{ème} ligne aux soins de supports (13)

et retrouvant des mSG à 5,1 mois. Deux études de phase III asiatiques, comparant le paclitaxel seul au FOLFIRI ne retrouvaient pas de différence significative en survie globale (mSG de 9,5 mois et 8,4 mois ($p=0,38$) (14) ; 8,6 mois et 7 mois respectivement ($p=0,126$) (15)). Ce travail et les autres études menées semblent donc montrer une tendance en faveur des taxanes, qui reste non significative, mais qui pourrait suggérer une efficacité supérieure et donc faire préférer l'association à cette classe médicamenteuse dans de futurs essais thérapeutiques.

Globalement, il y avait plus de toxicités de grade 3-4 dans le groupe PR que dans le groupe FIRI (29% contre 19%), mais sans différence significative. A l'inverse, en détaillant chaque toxicité, le FOLFIRI était significativement plus toxique pour l'asthénie (43,5% versus 5%, $p=0,02$), pour les nausées (17% versus 0%, $p=0,02$) et pour les vomissements (17% versus 0%, $p=0,02$). Celles-ci ont par ailleurs un impact sur la qualité de vie. Dans notre étude, la neutropénie survenait plus fréquemment dans le groupe PR 37% contre 13% mais sans différence significative. Dans l'étude évaluant le FOLFIRI en 2^{ème} ligne (13), la toxicité la plus fréquente était la neutropénie (45%), puis l'asthénie, les nausées et la diarrhée. Dans la cohorte METESTOMAC, une toxicité de grade ≥ 3 était observée chez 30% des patients en 2^{ème} ligne, équivalent à ce que nous trouvons.

Les schémas PR ou FIRI ne semblent pas impacter le recours à une ligne ultérieure avec 57% et 52% accédant à une 3^{ème} ligne ($p=0,45$) et 15% et 13% à une 4^{ème} ligne ($p=0,80$). Dans la cohorte METESTOMAC, 31% des patients accédaient à une 3^{ème} ligne et 13% à une 4^{ème} ligne. Cette différence s'explique par le fait que l'ensemble de nos patients accèdent déjà à une 2^{ème} ligne tandis que les patients de METESTOMAC participaient à une cohorte prospective, certains n'ayant pu avoir qu'une ligne de traitement.

En début de L2, les caractéristiques initiales différaient en 2 points : les patients ayant eu le schéma PR étaient plus jeune (59 ans contre 64 ans) et avaient un envahissement métastatique plus important (2 contre 1, $p=0,03$ avec 1 seul site métastatique dans 38 % des cas pour le groupe PR contre 56 % du groupe FIRI). Un âge plus jeune est associé à un meilleur état général, mais aussi à des cancers plus agressifs. Dans l'analyse univariée, un âge supérieur à 60 ans était un facteur protecteur avec un HR à 0,68, résultat toutefois non confirmé par l'analyse multivariée. Le HR pour un envahissement métastatique multiple était à 1,43, significativement associé à un pronostic plus sombre en analyse

multivariée. Dans une méta-analyse (16), le fait d'avoir 2 sites métastatiques et plus impactait négativement la survie. Il est donc possible que ces 2 éléments péjorent le pronostic du bras PR et masquent une différence plus importante.

Enfin, la présence de cellules indépendantes n'avait pas d'impact sur la survie. On retrouvait 72 patients avec la présence de cellules indépendantes sur 176 données analysables. Parmi ceux-ci, seuls 10 sont de véritables ADCI avec plus de 50% de cellules indépendantes. Le pourcentage n'était disponible que pour 13 patients et n'a pas été analysé.

Les forces de cette étude sont la taille de sa population, plus importante que la plus grande cohorte française d'adénocarcinome gastrique métastatique, les critères d'inclusion stricts, permettant une absence de différence sur la première ligne de chimiothérapie reçue, et l'utilisation d'une méthodologie de référence pour les études rétrospectives.

Les faiblesses de cette étude sont principalement le caractère rétrospectif avec tous les biais que ce type de d'étude comporte. Pour répondre définitivement à l'absence de supériorité d'un schéma par rapport à l'autre, une étude prospective randomisée serait nécessaire.

V. CONCLUSION

L'association paclitaxel / ramucirumab n'améliore pas la survie globale par rapport au FOLFIRI. Les toxicités de grade 3 et 4 étaient similaires dans les 2 groupes mais on retrouvait des différences en défaveur du groupe FOLFIRI avec plus d'asthénie, de nausées et de vomissements. Cela n'impactait pas le recours à des lignes ultérieures. La chirurgie du primitif, le score OMS bas et un nombre de site métastatique unique étaient associés à une meilleure survie en analyse multivariée.

VI. ANNEXES

Annexe 1 : centres inclueurs français.

Centre hospitalier	Nombre patients
Saint Louis CHU	20
Avignon Institut Sainte-Catherine	14
Poitiers CHU	14
Pitié-Salpêtrière CHU	14
Gustave Roussy	13
Lille CHU	13
Marseille CHU	12
Rouen CHU	10
Reims CHU	10
HEGP	10
Besançon CHU	9
Saint Antoine CHU	8
Caen CHU	8
Angers CHU	7
Cochin CHU	6
Lille COL	5
Bichat CHU	4
Nantes CHU	4
Tours CHU	4
Bordeaux Nord CH	3
Saint Etienne CHU	3
Amiens CHU	3
TOTAL	194

Annexe 2 : 1^{ère} ligne de chimiothérapie.

	Tous n (%) N=194	FOLFIRI n(%) N=126	PACLI / RAMU n(%) N=68	p
Indice ECOG L1				
0	58 (29.90)	33 (26.19)	25 (36.76)	0.24
1	115 (59.28)	77 (61.11)	38 (55.88)	
2	19 (9.79)	14 (11.11)	5 (7.35)	
3	2 (1.03)	2 (1.59)	0	
Chimiothérapie de 1^{ère} ligne				
FOLFOX	179 (92.27)	118 (93.65)	61 (89.71)	0.33
5Fu-Cisplatine	15 (7.73)	8 (6.35)	7 (10.29)	
Durée de la 1^{ère} ligne (mois)				
Données manquantes	5	3	2	0.31
Moyenne (ET)	6.68 (5.49)	7.06 (5.98)	5.98 (4.40)	
Médiane (min-max)	5.31 (0-38.62)	5.51 (0-38.62)	4.84 (0.13-20.13)	
Nombre de Cures reçues en 1^{ère} ligne				
Données manquantes	7	7	0	0.08
Moyenne (ET)	11.46 (8.4)	11.9 (8.7)	10.6 (7.9)	
Médiane (min-max)	9 (1-63)	11 (1-63)	8 (3-36)	
Meilleure réponse en L1				
Réponse complète	17 (9.24)	11 (9.17)	6 (9.38)	0.82
Réponse partielle	57 (30.98)	38 (31.67)	19 (29.69)	
Stabilité	60 (32.61)	41 (34.17)	19 (29.69)	
Progression	50 (27.17)	30 (25.0)	20 (31.25)	
Non évaluée	10	6	4	
Réponse objective				
Réponse complète + Réponse partielle	74 (40.22)	49 (40.83)	25 (39.06)	0.81
Stabilité + Progression	110 (59.78)	71 (59.17)	39 (60.94)	
Non évaluée	10	6	4	
Contrôle				
Réponse complète + Réponse partielle +stabilité	134 (72.83)	90 (75.0)	44 (68.75)	0.36
Progression	50 (27.17)	30 (25.0)	20 (31.25)	
Non évaluée	10	6	4	
	Tous N=189	FOLFIRI N=122	RAMU - PACLITAXEL N=67	p
Médiane de survie sans progression L1 (IC 95%)	9.44 (8.16-10.95)	9.67 (7.80- 12.0)	9.44 (6.06-12.06)	0.87
Médiane de survie globale L1 (IC 95%)	18.85 (15.80- 20.88)	18.65 (14.39- 20.88)	18.85 (16.6- 23.08)	0.56

Annexe 3 : Caractéristiques clinico-histologique L2

		Tous n (%) n=194	FOLFIRI N= 126 N (%)	PACLI/ RAMU n=68 n (%)	p
Age au diagnostic (ans)	N	193	125	68	
	Moyenne médiane	62.2 (12.2) 63.4 (26.5-85.9)	63.9 (11.5) 64.1 (34.8-85.9)	59.0 (12.7) 60.5 (26.5-84.0)	<0.01
Genre	Masculin	141 (72.68)	87 (69.05)	54 (79.41)	0.11
	Féminin	53 (27.32)	39 (31.95)	14 (20.59)	
Adénocarcinome gastrique	Type intestinal	115 (66.86)	72 (64.86)	43 (70.49)	0.45
	Type diffus	57 (33.14)	39 (35.14)	18 (29.51)	
	Non renseigné	22	15	7	
Localisation	Corps	113 (58.85)	77 (61.60)	36 (53.73)	0.29
	JOG	79 (41.15)	48 (38.40)	31 (46.27)	
	Non renseigné	2	1	1	
Cellules indépendantes	Non	104 (59.09)	63 (55.26)	41 (66.13)	0.16
	Oui	72 (40.91)	51 (44.74)	21 (33.87)	
	ND	18	12	6	
% de cellules indépendantes (n=72)	< 50%	3 (23.08)	1 (12.5)	2 (40.0)	0.25
	≥ 50%	10 (76.92)	7 (87.5)	3 (60.0)	
	ND	59	43	16	
Différenciation	Bien différencié	27 (18.37)	18 (19.35)	9 (16.67)	0.68
	Moyennement différencié	48 (32.65)	28 (30.11)	20 (37.04)	
	Peu différencié	72 (48.98)	47 (50.54)	25 (46.3)	
	NA /ND	47	33	14	
Chirurgie du primitif	Non	139 (71.65)	91 (72.22)	48 (70.59)	0.81
	Oui	55 (28.50)	35 (28)	20 (29.41)	
Métastases	Synchrones	133 (68.91)	91 (72.8)	42 (62.69)	0.15
	Métachrones	59 (30.73)	34 (27.2)	25 (37.31)	
	Non renseigné	2	1	1	
Indice ECOG début L2	0	33 (17.46)	22 (17.89)	11 (16.67)	0.70
	1	122 (64.55)	77 (62.60)	45 (68.18)	
	2	34 (17.99)	24 (19.51)	10 (15.15)	
	ND	5	3	2	
Taille en cm	Missing	1	1	0	0.03
	Moyenne (ET)	169.3 (9.13)	168.2 (9.23)	171.4 (8.63)	
	Médiane (min-max)	170 (145-190)	170 (145-190)	171 (151-187)	
Poids en Kg	Missing	1	1	0	0.97
	Moyenne (ET)	65.0 (17.3)	65.3 (17.8)	64.5 (16.4)	
	Médiane (min-max)	64.40 (34-142)	63.0 (39-126)	64.9 (34-142)	
Perte de poids	Non	80 (42.11)	57 (45.60)	23 (35.38)	0.17
	Oui	110 (57.89)	68 (54.40)	42 (64.62)	
	ND	4	1	3	
BMI en Kg/m ²	Manquant	1	1	0	0.21
	Moyenne (ET)	22.4 (4.72)	22.74 (4.8)	21.8 (4.53)	
	Médiane (min-max)	21.4 (12.5-42.9)	22.0 (15.0-36.5)	21.1 (12.5-42.9)	
Nombre de Sites métastatiques L2	Manquant	0	0	0	0.03
	Moyenne (ET)	1.77 (0.91)	1.68 (0.9)	1.94 (0.9)	
	Médiane (min-max)	1.5 (1-4)	1 (1-4)	2 (1-4)	
Nombre de site métastatiques L2	Unique	97 (50.0)	71 (56.35)	26 (38.21)	0.02
	>1	97 (50.0)	55 (43.65)	42 (61.76)	
Sites métastatique L2	Foie	79 (40.72)	49 (38.89)	30 (44.12)	0.48
	Ganglion	78 (40.21)	46 (36.51)	32 (47.06)	0.15
	Péritoine	109 (56.19)	72 (57.14)	37 (54.41)	0.71
	Poumon	34 (17.53)	19 (15.08)	16 (22.06)	0.22
	Os	22 (11.34)	12 (9.52)	10 (14.71)	0.28
	Autre	22 (11.34)	14 (11.11)	8 (11.76)	0.89
Albumine g/L L2	ND	81	51	30	0.7
	Moyenne (ET)	35.5 (6.7)	35.2 (6.6)	35.9 (7.1)	
	Médiane (Min-max)	37 (18-49)	37 (20-48)	37.1 (18-49)	
ACE µg/L L2	ND	73	53	20	0.91
	Moyenne (ET)	39.9 (145.3)	45.6 (174.7)	31.2 (83.6)	
	Médiane (Min-max)	4.6 (0.3-1328)	4.7 (0.3-1328)	4.1 (0.8-534)	
CA19.9 UI/mL L2	ND	87	63	24	0.97
	Moyenne (ET)	1002.5 (2898.7)	816.5 (2289.9)	1268.8 (3609.6)	
	Médiane (Min-max)	57.1 (2-19880)	54 (2-12 000)	59.9 (2-19880)	
Durée de la 2ème ligne	ND	2	0	2	0.08
	Moyenne (ET)	4.3 (5.3)	4.2 (6.0)	4.6 (3.7)	
	Médiane (Min-max)	3.0 (0-51.7)	2.5 (0-51.7)	3.2 (0-19.9)	
Nombre de cures reçues en L2	ND	2	1	1	0.29
	Moyenne (ET)	7.3 (6.5)	7.7 (6.9)	6.6 (5.6)	
	Médiane (Min-max)	6.0 (1-51)	6.0 (1-51)	6.0 (1-28)	

Annexe 4 : tableau 3 : Toxicités

	All patients n =194 (%)	FOLFIRI n=126	Pacli /Ramu n=68	p
Toxicités de grade ≥3				
Non	145 (77.54)	96 (80.67)	49 (72.06)	0.17
Oui	42 (22.46)	23 (19.33)	19 (27.94)	
ND	7	7	0	
Décès Toxiques (Grade 5) (n=42)				
Non	36 (85.71)	20 (86.96)	16 (84.21)	0.80
Oui	6 (14.29)	3 (13.04)	3 (15.79)	
Anémie (n=42)				
Grade 3 -grade 4	5 (11.90)	2 (8.70)	3 (15.79)	0.48
Neutropénie (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	10 (23.81)	3 (13.04)	7 (36.84)	0.07
Asthénie (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	11(26.19)	10(43.48)	1 (5.26)	0.03
Hypertension (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	1 (2.38)	0	1 (5.26)	0.20
Thrombopénie (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	1 (2.38)	1 (4.35)	0	0.27
Protéinurie (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	1 (2.38)	0	1 (5.26)	0.20
Insuffisance Rénale (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	2 (4.76)	2 (8.70)	0	0.11
Evènement Thrombo-embolique (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	1 (2.38)	1 (4.35)	0	0.27
Perforation gastro-intestinale (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	1 (2.38)	0	1 (5.26)	0.20
Neuropathie périphérique (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	5 (11.90)	2 (8.70)	3 (15.76)	0.48
Diarrhée (n=42)				
Grade 3 - Grade 4	8 (19.05)	5 (21.74)	3 (15.79)	0.62
Nausée				
Grade 3 - Grade 4	4 (9.52)	4 (17.39)	0	0.02
Vomissement				
Grade 3 - Grade 4	4 (9.52)	4 (17.39)	0	0.02
Autre toxicité				
Grade 3 - Grade 4	6 (14.29)	4 (17.39)	2 (10.53)	0.52

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter*. 2018;23 Suppl 1:e12518.
2. Manfredi, S. (mars 2019). METESTOMAC-FFCD : cohorte prospective de cancers de l'estomac et de la jonction oeso-gastrique.
3. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-42.
4. Huang J, Zhao Y, Xu Y, Zhu Y, Huang J, Liu Y, et al. Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2016;7:34824-31.
5. TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive [en ligne] Mis à jour le 24 juin 2019. Disponible sur <https://www.snfge.org/content/2-cancer-de-lestomac>
6. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-14.
7. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2014;15:1224-35.
8. Jung M, Ryu M-H, Oh DY, Kang M, Zang DY, Hwang IG, et al. Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG). *Gastric Cancer* 2018;21:819-30.
9. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11428-38.
10. ClinicalTrials - [En ligne] Mis à jour le 16 avril 2019. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03081143>.
11. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S.

Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij ; *Eur J Cancer*, 45(2009) 228 –247.

12. Cunningham D, Okines AFC, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:858-9.

13. Kim SH, Lee G-W, Go SI, Cho SH, Kim HJ, Kim HG, et al. A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen. *Am J Clin Oncol* 2010;33:572-6.

14. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-44.

15. Lee K-W, Maeng CH, Kim T-Y, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of Paclitaxel Versus Irinotecan in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). *The Oncologist*. 2019;24:18-e24.

16. Quintana M, Romero M, Camacho-Limas C, Torres L, Ruíz-García E, Delgado J, et al. Real-world evidence: A review of clinical experience in metastatic gastric cancer second-line treatment with ramucirumab. *Gac Mex Oncol*. 2017; 16:175-180

Comparaison des schémas paclitaxel / ramucirumab et FOLFIRI en 2^{ème} ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes gastriques métastatiques : étude rétrospective multicentrique.

RESUME

Introduction : plusieurs options thérapeutiques sont disponibles en 2^{ème} ligne de chimiothérapie des cancers gastriques métastatiques. Peu d'étude les comparent.

Matériel et méthode : Étude cas/témoins rétrospective multicentrique comparant le schéma paclitaxel / ramucirumab (PR) au FOLFIRI (FIRI). Objectif principal : analyse de la survie globale (SG L2). Objectifs secondaires : évaluation de la survie sans progression (SSP L2), des taux de réponse, des taux de contrôle et des toxicités.

Résultats : 194 patients inclus : 68 patients ont reçu une CT de type PR et 126 de type FIRI. Il n'y avait pas de différence significative pour les caractéristiques cliniques et histologiques (notamment pour la présence de cellules peu cohésives), en dehors de l'âge (59 versus 63,9 ans, $p < 0,01$) et du nombre médian de sites métastatiques (2 versus 1, $p = 0,03$) dans les groupes PR et FI respectivement. Le délai médian de suivi était de 37,6 mois. Il n'y avait pas de différence pour la médiane de SG L2 avec 9,8 mois dans le groupe PR et 8,3 mois dans le groupe FI ($p = 0,28$), de même que pour la médiane de SSP L2 (5,6 contre 4,1 mois, $p = 0,16$). Les toxicités de grade 3-4 ($n = 43$) étaient globalement similaires entre les bras PR et FI. Il y avait plus d'asthénie (43,5% contre 5,2%, $p = 0,03$), de nausées (17% contre 0%, $p = 0,02$) et de vomissements (17% contre 0%, $p = 0,02$) dans le bras FIRI.

Conclusion : L'association PR n'est pas supérieure au FOLFIRI, même s'il existe une tendance non significative en faveur du bras PR.

Mots clés : adénocarcinome gastrique – métastatique – ramucirumab – survie globale – toxicités.

Comparison of paclitaxel / ramucirumab and FOLFIRI regimens in 2nd line chemotherapy of metastatic gastric adenocarcinoma : multicentric retrospective study.

ABSTRACT

Introduction : several chemotherapies are available for metastatic gastric cancer in second line (2L) treatment, and few studies are comparing them.

Patients and methods : French retrospective multicentric cases/control study comparing paclitaxel / ramucirumab (PR) to FOLFIRI (FIRI). Primary objective was overall survival (2L OS). Secondary objective were progression-free survival (2L PFS), overall response rate (ORR), disease control rate (DCR) and toxicities.

Results : 194 consecutive patients were included : 68 received PR and 126 received FIRI. There was no significant difference for baseline clinical and histological characteristics (especially for the presence of signet ring cells), except for age (59 versus 63,9 years, $p < 0,01$) and median number of metastasis (2 vs 1, $p = 0,03$) in the PR and FIRI groups respectively. The median follow-up time was 37,6 months. There was no difference for the median 2L OS with 9,8 months in the PR group and 8,3 months in the FIRI group ($p = 0,28$), as well as for 2L PFS (5,6 vs 4,1 months, $p = 0,16$). Grade 3-4 toxicities were globally similar between the PR and FIRI group. There were more asthenia (43,5% vs 5,2% $p = 0,03$), more nausea (17% vs 0%, $p = 0,02$) and more vomiting (17% vs 0%, $p = 0,02$) in the FIRI group.

Conclusion : paclitaxel / ramucirumab is not superior to FOLFIRI, even if there is a trend for PR.

Key-words : gastric adenocarcinoma - metastatic - ramucirumab – overall survival – toxicities.