

Adénocarcinome Gastriques quel traitement pré ou post opératoire ?

Alger .12 / 12 / 2010

Philippe ROUGIER, Oncologie Digestive
Hopital Européen Georges Pompidou (HEGP)
UVSQ ; UFR Paris Ile de France Ouest

Facteurs pronostiques de survie à 5 ans : TNM +++

Stade TNM :

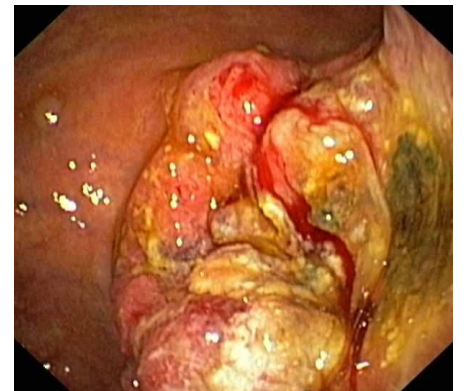
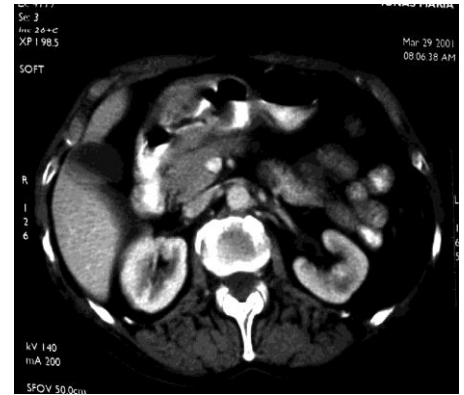
Stade UICC	Stade TNM	Survie à 5 ans (Côte d'Or)
I	T1(m,sm) N0	IA 81%
	T2 (mu, ss) N0	IB 77%
II	T3(s)-4 N0	50%
III	T1-4 N1 (1-5N+)	IIIA : 24%
	T1-4 N2 (>5N+)	IIIB : 5.6%
IV	M ou N3 (>15N+)	5.2%

Tt complémentaire
nécessaire

Et N+/N, siège proximal/distal, D0/D1-2, R0/R1/R2...

Traitements « Curatifs »

- **Chirurgie**
- **Traitement adjuvants et néoadjuvants**



Efficacité de la chimiothérapie adjuvante

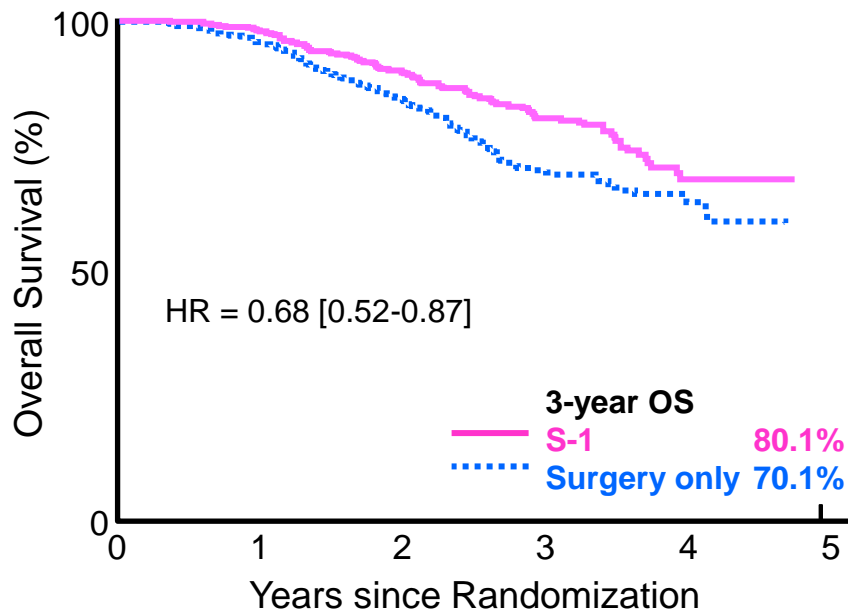
- **Chimiothérapie iv postopératoire # 25 phase III**
 - La plupart négatifs
 - qqs un positifs avec augmentation de survie à 5 ans
- => Effet modeste ds la plupart des essais: + 5 à 10% de survie à 5 ans mais...**
 - nombre des patients inclus faible.
 - protocoles de chimiothérapie utilisé “anciens” (5-FU + methyl CCNU, FAM, FAMTX, FUP ...)
 - populations hétérogènes : faible / haut risque de récurrence
- **Un essai récent positif avec S1: précurseur oral 5FU**

Et une étude positive en Asie avec le composé S1 en adjuvant (2007- 2010)

- Following the recommendation of the DSMC, the results of the 1st interim analysis was reported in ASCO-GI 2007 and published in the *N Engl J Med* (357:1810-20, 2007).
- This report is five-year follow-up data for ACTS-GC.

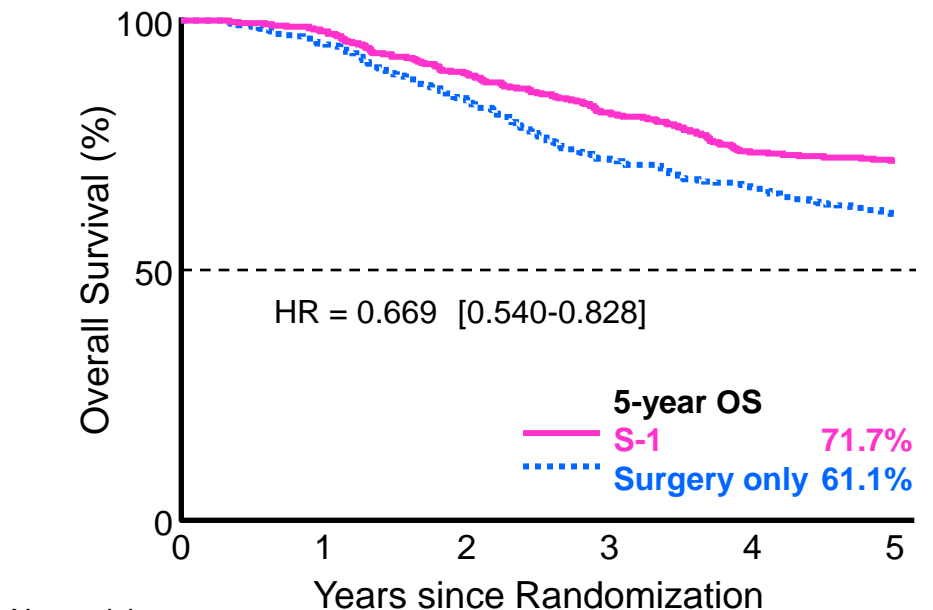
OS in all randomized pts

NEJM (2007)



Sakuramoto et al. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-20

ESMO (2010)



No. at risk	0	1	2	3	4	5
S-1	529	515	465	416	363	316
Surgery only	530	504	438	365	327	268

Adjuvant Chemotherapy: Gastric metaanalysis

Gastric cancer

Meta-Analysis of Randomized Trials

Based on 15 phase III trials

3,514 pts

Individual data

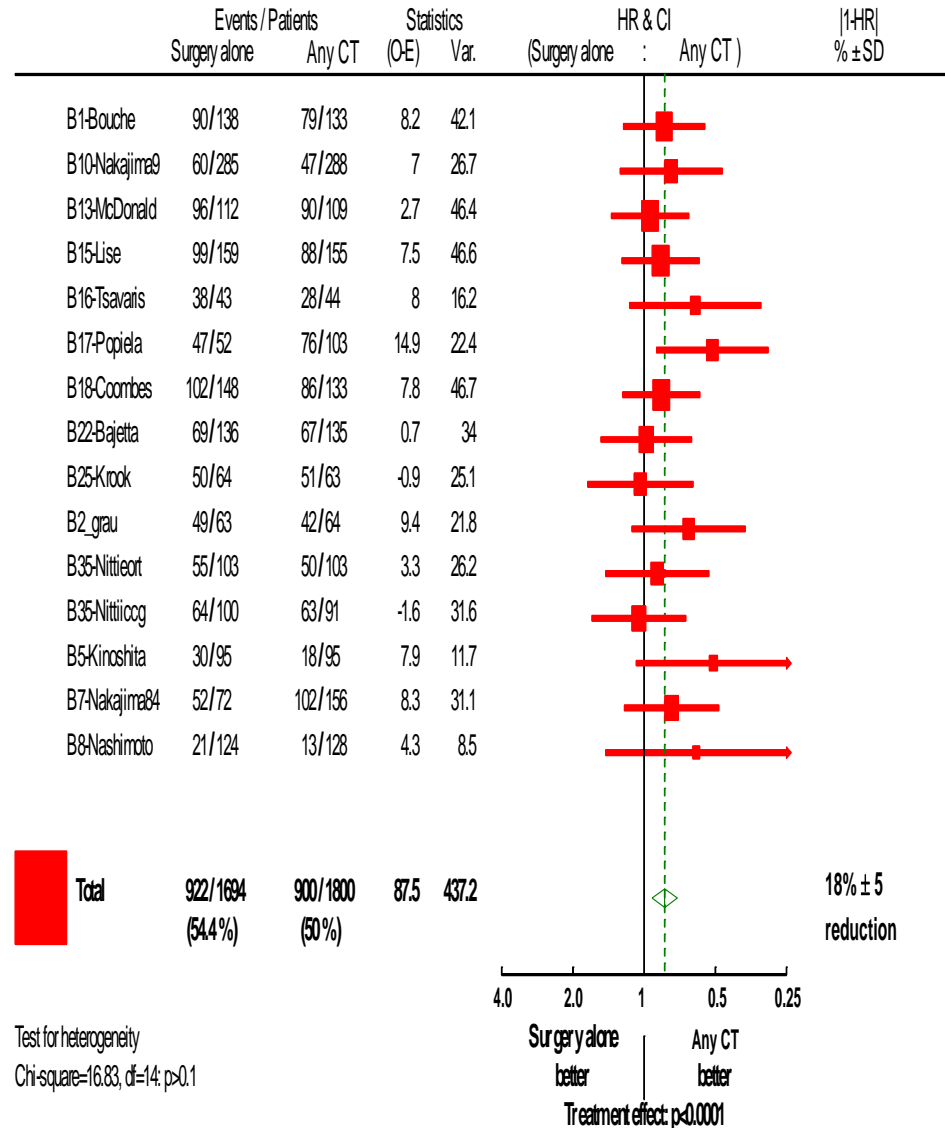


Hazard Ratio: 0.82

R. Risk of Death: decreased

RR= -18%

***GASTRIC** "Global Advanced/Adjuvant stomach Tumor Research through International Collaboration" ASCO 2009 & JAMA 2010*



Chimiothérapie adjuvant : « **GASTRIC Meta-analysis** »

Cancer Gastrique

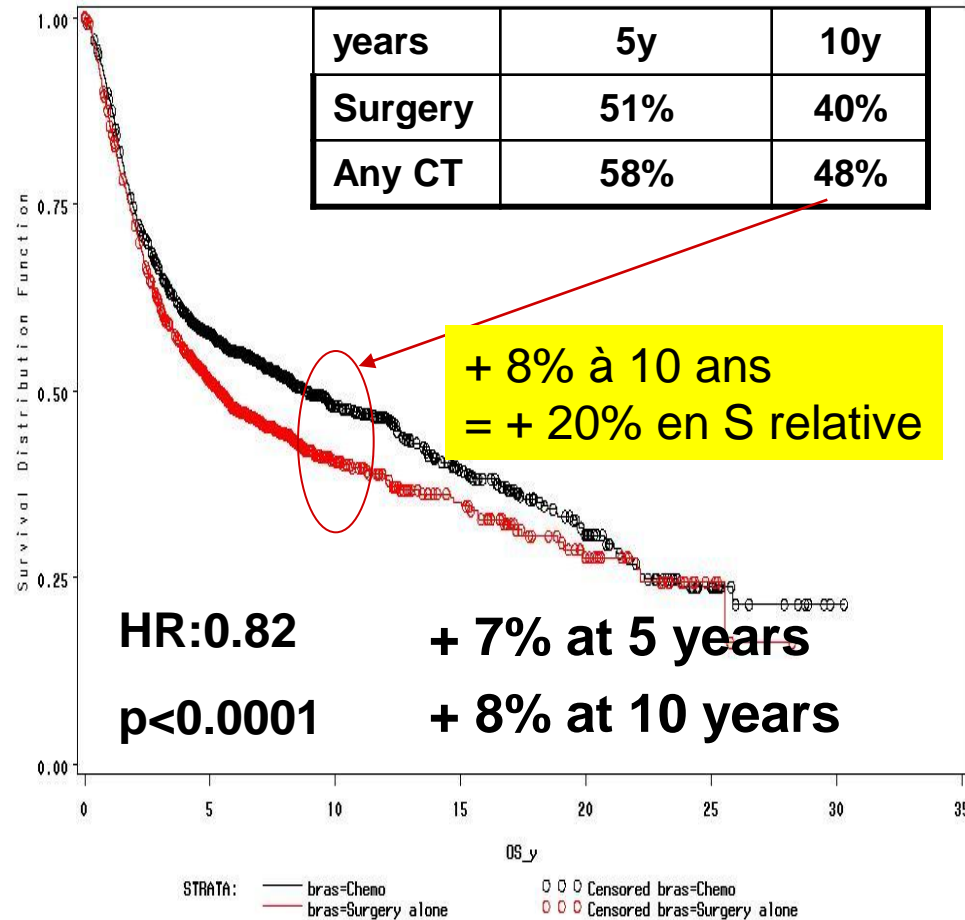
Meta-Analysis of Randomized Trials
interim Results
Based on 3,514 pts

Results: HR: 0.82
5 y survival: 58% vs 51%

+ 7% at 5-years

GASTRIC "Global Advanced/Adjuvant stomach Tumor Research through International Collaboration" ASCO 2009 & JAMA 2010

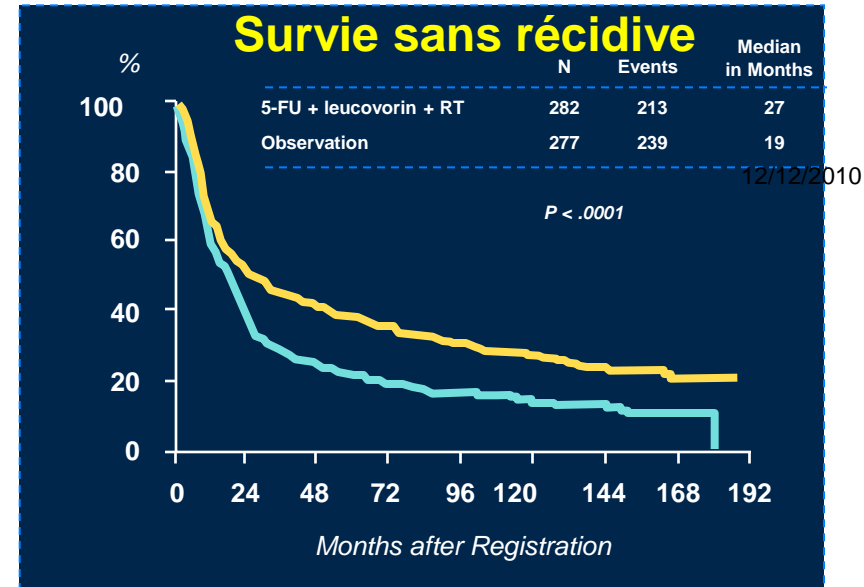
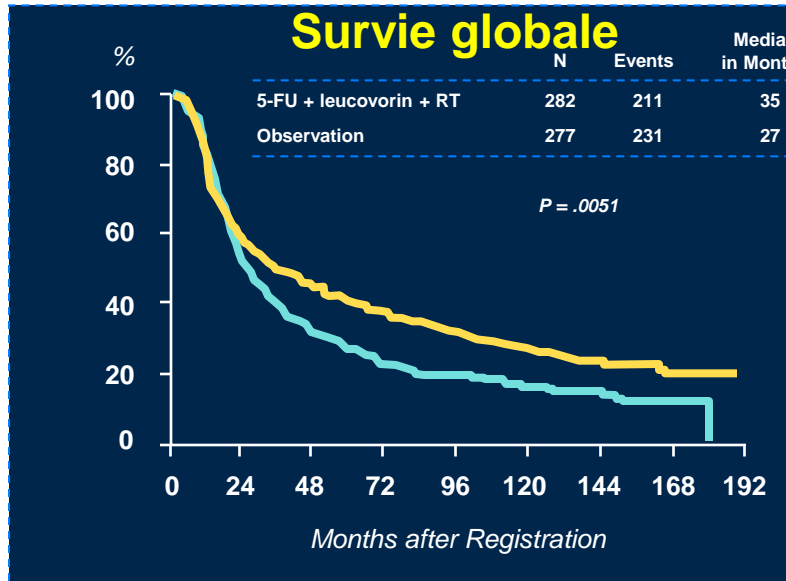
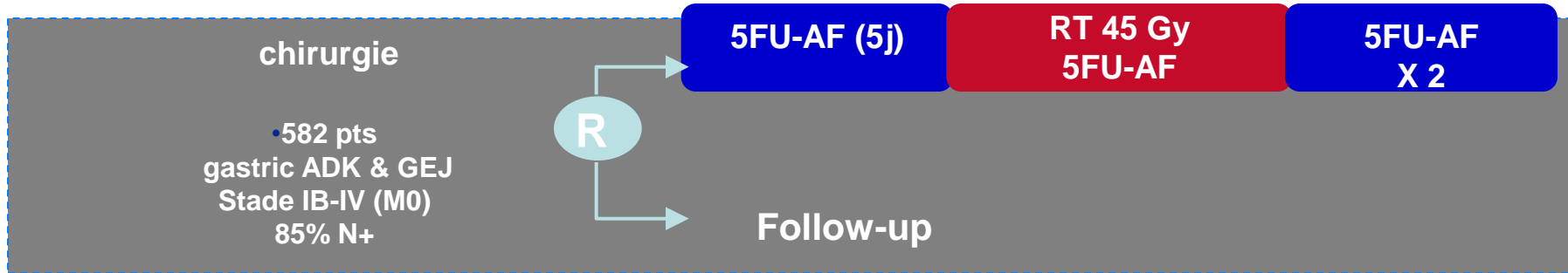
Survival curves of the pooled data of any CT versus surgery alone



Aucune différence entre mono (5FU iv / oral) et polychimiothérapie

Radio-Chimiothérapie adjuvante dans les CG réséqués

Resultats (2009) de l'essai INT 0116 (SWOG 9008) - recul: 11ans



54% des patients ont eu une chirurgie inadéquate <D1
 41% / 32% ont eu une toxicité Grade 3/4
 33% ont eu un plan de tt Rx inadéquate

Traitements adjuvants après résection : pour qui ?

Chirurgie 

“dans la vraie vie”



- Récupération post-op lente
- Alimentation insuffisante
- Dumping syndrome etc.
- PS diminué (≥ 2)
- Refus du traitement adjuvant
~50% ?

23 pts suivis / 6 mois > gastrectomie

- ingestats* Insuffisants

1^{er} mois

(23/23)

100%

6^{ème} mois

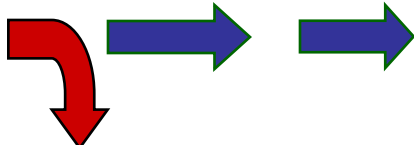
(9/23)

39%

•Selon RDA (Recommended dietary allowance)

Braga M. et al Br. J. Surg. 75:477-80 (1988)

Traitements adjuvants après résection : pas pour tous !

Chirurgie 

~40 à 50% des pts
seulement peuvent
recevoir un TT Adjuvant

“dans la vraie vie”

- Récupération post-op lente
- Alimentation insuffisante
- Dumping syndrome etc.
- PS diminué (≥ 2)
- Refus du traitement adjuvant

~50 à 60% ?

ET:

La tolérance est souvent
mauvaise =>

- retard de TT
- réduction de dose
- arrêt prématuré

Chimiothérapie adjuvante : conclusion

- **bénéfice absolu < 10% survie à 5 ans**
 - **< 50% des pts reçoivent un tt adjuvant**
- ⇒ Intérêt des tts préopératoires (néoadjuvant)**
- dans les ADK gastriques infiltrants résécables**

Chimiothérapie préopératoire avant résection ?

- **Intérêt d'une CT néo-adjuvante**

- ⇒ Réalisation plus facile

- ⇒ Bonne tolérance

- ⇒ Réduction tumorale,

- ⇒ Moindre extension = chirurgie facilité

- ⇒ «downstaging » = Meilleure survie ?

Cancer gastrique

Chimiothérapie pré ou péri-opératoire ?

– **Chimiothérapie**

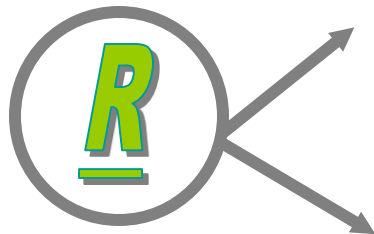
- 3 essais randomisés de phase III
- 1 phase II

– **Radio-Chimio-thérapie**

- Absence d'essai de phase III ; phase II en cours

Chimiothérapie périopératoire : **MAGIC**

- UK : MAGIC (Hallum ASCO 2003 ; 22 # 998 ; Cunningham ASCO 2005*)



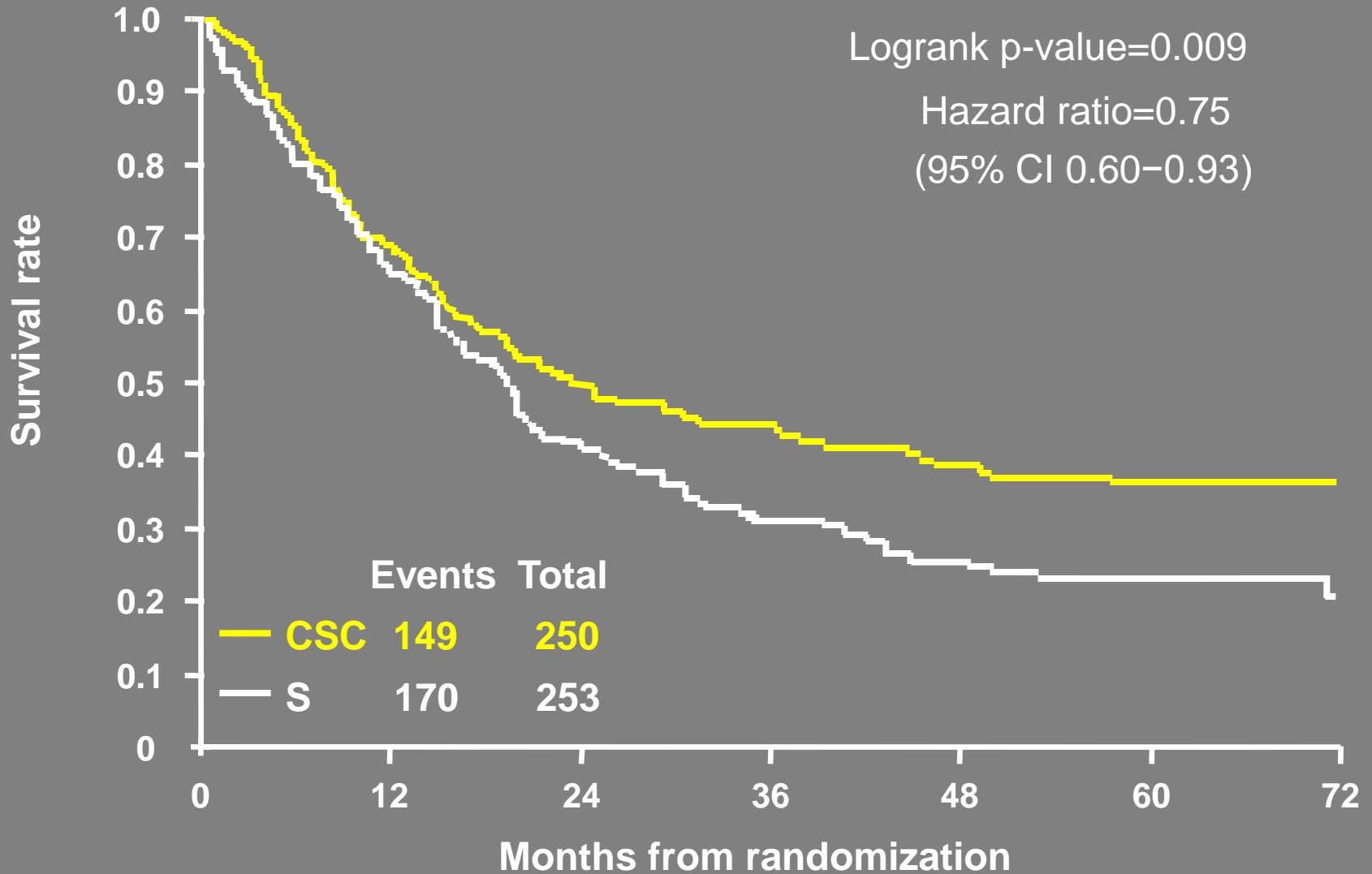
3 cycles ECF – chirurgie – 3 cycles ECF

chirurgie immédiate

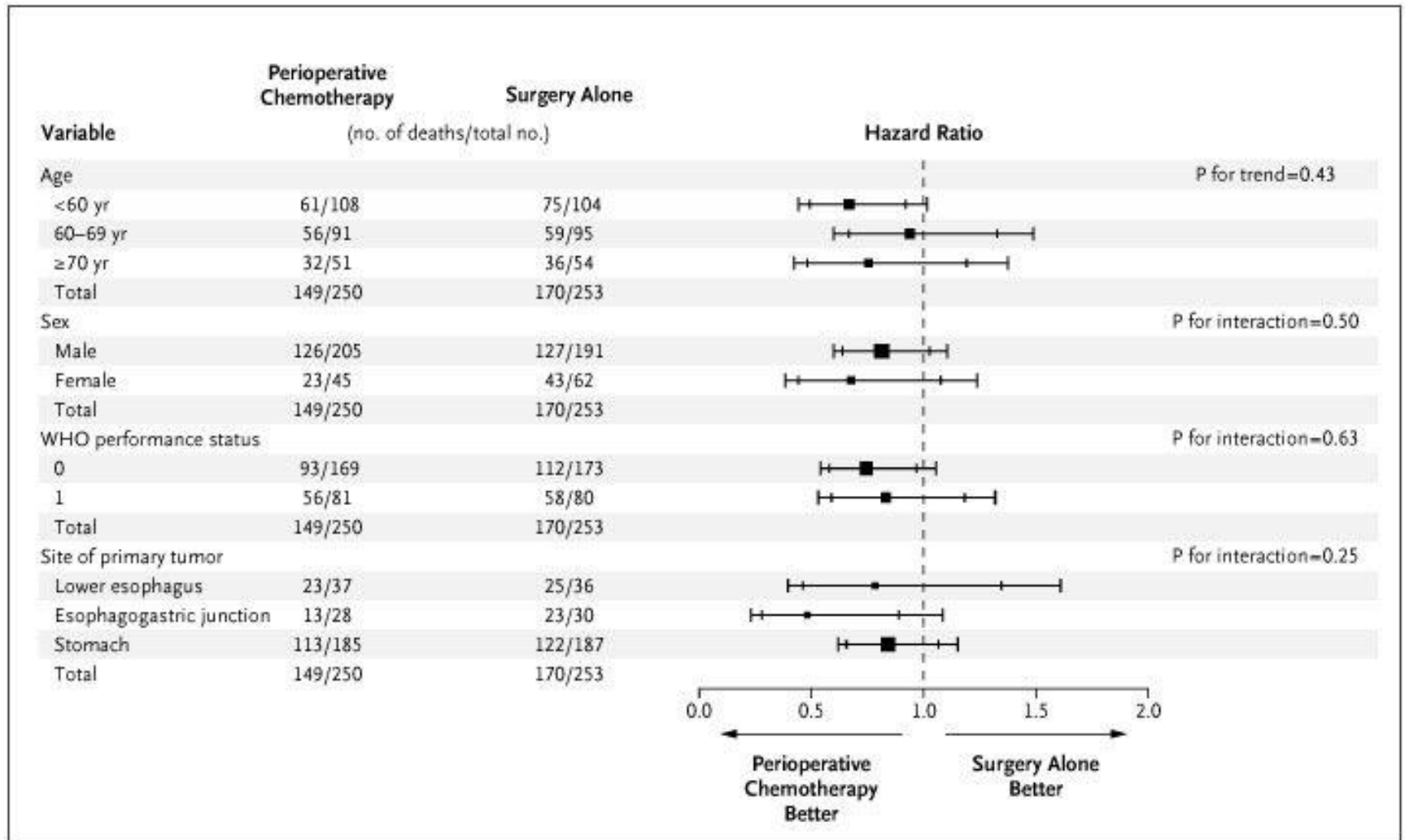
- 503 patients

	CT + chirurgie	chirurgie	p
• Décès post-op	6%	6%	NS
• Resect curative.	79%	69%	0,018
• Taille T(cm)	3.1	5.0	0,01
• SSR			0,002
• Survie (5 a)	36%	23%	0,02

Chimiothérapie périopératoire : **MAGIC** survie brute



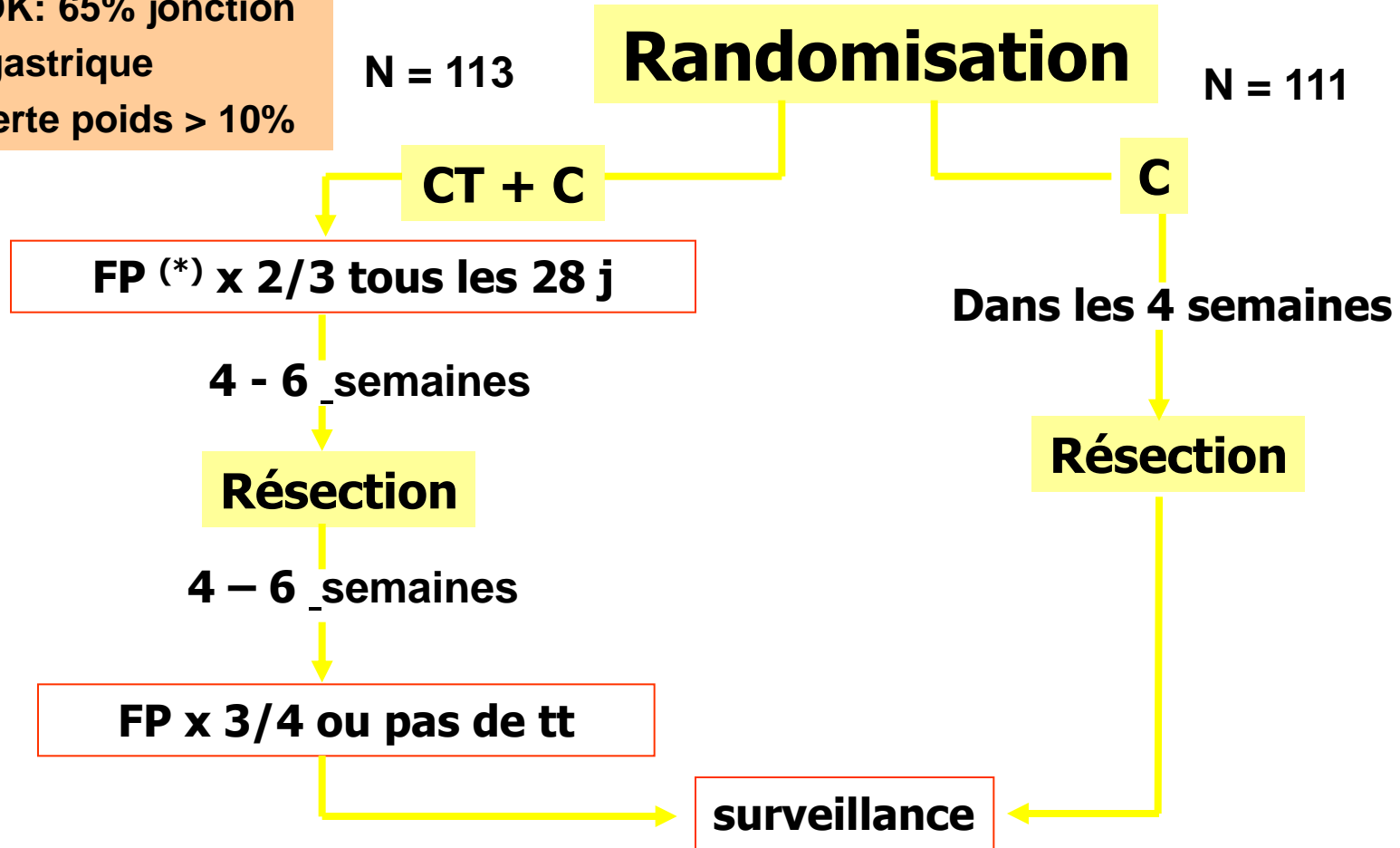
Test hétérogénéité



Chimiothérapie périopératoire_FNCLCC 94012 - FFCD 9703

Cancer gastrique + cardia

224 ADK: 65% jonction
oeso-gastrique
17% perte poids > 10%



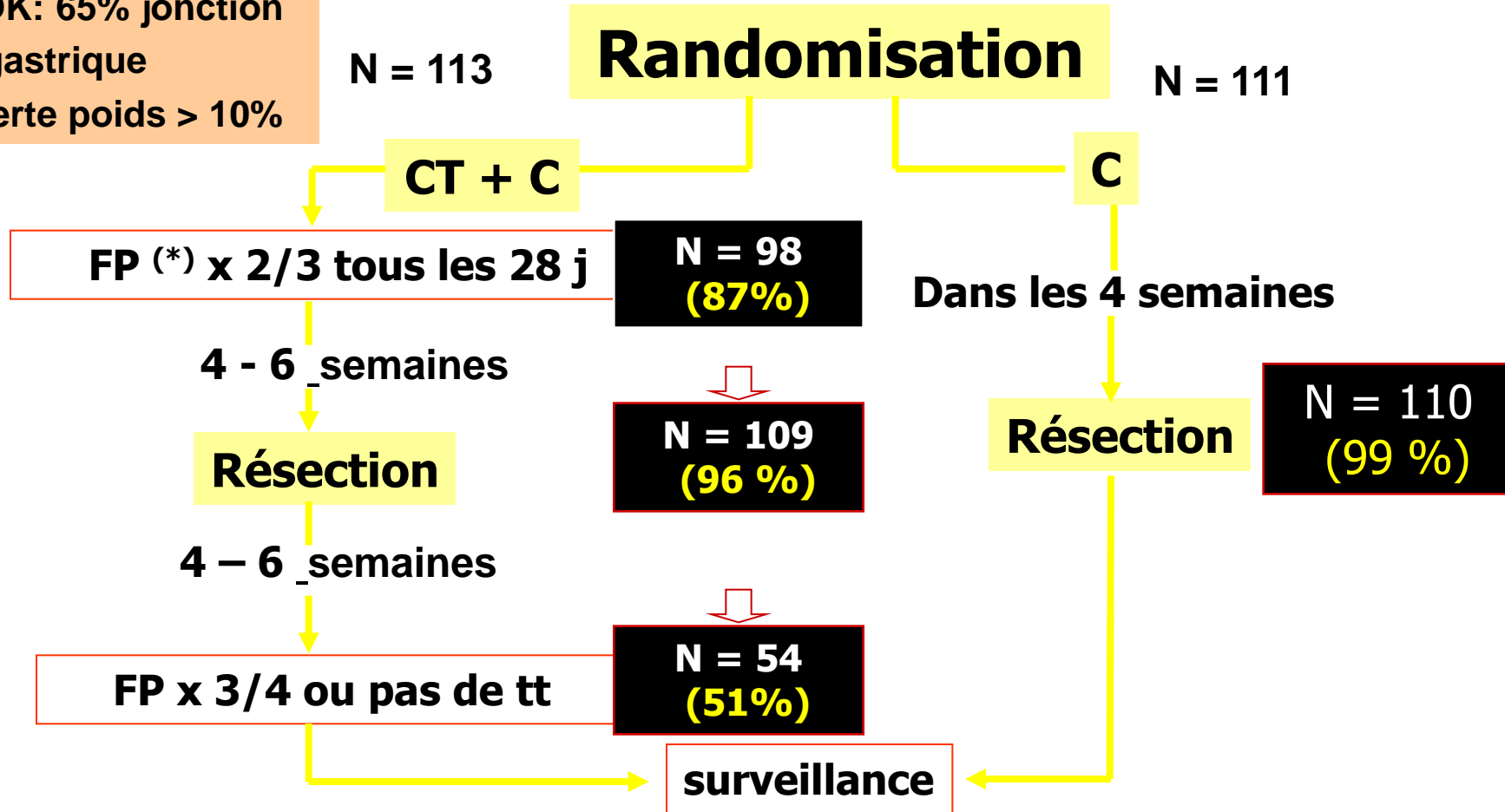
(*) FP = 5FU: 800 mg/m² IC x 5 j- CDDP: 100 mg/m² le j1 ou j2, infusion 1-hr

Boige, V et al. ASCO 2007 # 4510

Chimiothérapie périopératoire_FNCLCC 94012 - FFCD 9703

Cancer gastrique + cardia

224 ADK: 65% jonction
oeso-gastrique
17% perte poids > 10%



(*) FP = 5FU: 800 mg/m² IC x 5 j- CDDP: 100 mg/m² le j1 ou j2, infusion 1-hr

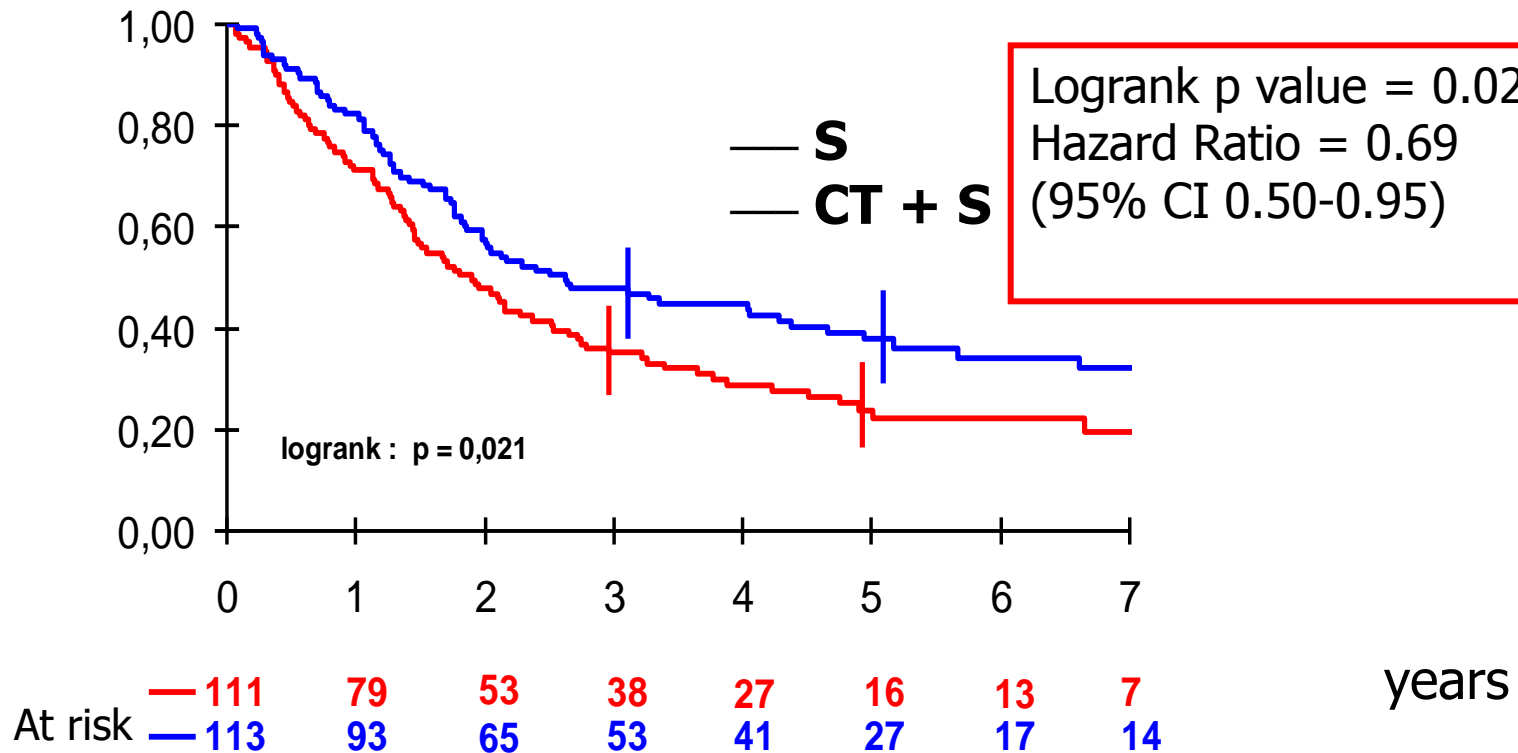
Boige, V et al. ASCO 2007 # 4510

FNCLCC 94012 - FFCD 9703

Cancer gastrique + cardia: résultats

	C	<i>nb pts (%)</i>	CT + C
	n = 110		n = 109
Résection	99 / 110		101 / 109
R0	81 (74%)	0.04 + 13%	95 (87%) =
R1 / R2	6 (5%) / 12 (11%)		4 (4%) / 2 (2%)
stade Tumoral (%)			
T0	0 (0)		3 (3)
T1, T2	27 (32)		38 (39)
T3, T4	58 (68%)	0.16	57 (58%)
GG (%) N-	17 (20)		32 (33)
N+	68 (80%)	0.054	66 (67%)

FNCLCC 94012 - FFCD 9703 - Survie



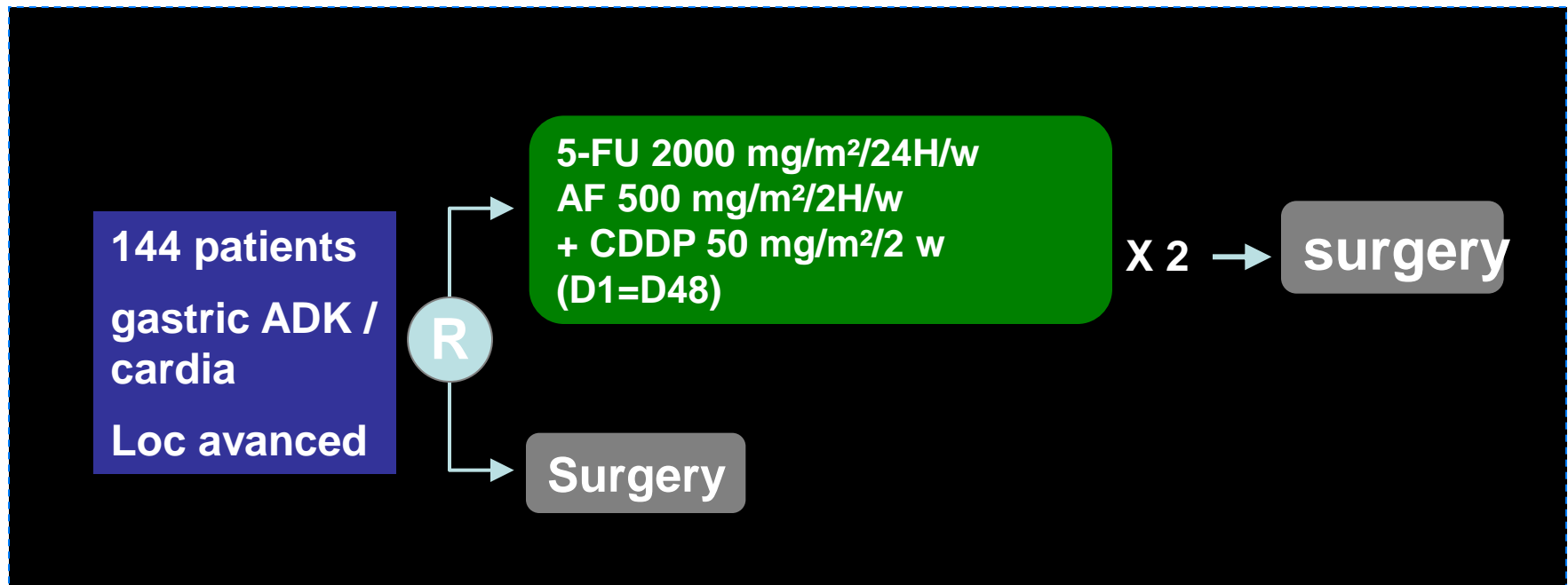
5-year OS: **24%** (16-33%) vs **38%** (28-47%) = **+14%**

Main Criteria : overall survival

Needs: 360 pts : for an increase in OS from 17 -> 24 mths

Arrest for too low accrual in 2008 after 144 pts randomized

Intensive work-up (coelioscopy)



EORTC Phase III trial : neoadjuvant CT in gastric cancer

Results with a median follow-up of 4.4 years

	CT + surg	surgery	p
OR	36.2%	-	
OS (months)	> 36	> 36	NS
RFS	-	-	0.065
R0 Resection rates (%)	81.9	66.7	0.036

**No significant difference in OS & RFS
increase in R0 resection rate**

La chimiothérapie Périopératoire dans les cancers gastriques: conclusion

- 1. Favorise le «down staging » ds 4 études**
- 2. Augmente le taux des résections R0 dans 3 études**
- 3. Augmente le taux de survie dans 2 études avec + 10 à 15% bénéfice en survie à 5 ans**
- 4. Diminue le risque de récidence**
- 5. Est plus facile à administrer que la chimiothérapie adjuvante**

Cancer gastrique: traitement adjuvant vs néoadjuvants

Avantages	adjuvant	néoadjuvant
Sélection pts	stade II et III	sur TDM/endo/EE
Faisabilité	+/-	+++
Pt référés > chir	possible	impossible
EG & nutrition	-	meilleur
Tolérance	mauvaise	acceptable ?
Réduction T	non	oui
Taux R0	non	augmenté
survie	augmentée	augmentée

Cancer gastrique: traitement adjuvant vs néoadjuvants

Inconvénients	adjuvant	néoadjuvant
EG / nutrition	mauvais	variable
% CT réalisée	50%	90%
Délai TT	long	rapide
Progression < chir	?	<10%
Chirurgiens	favorables	réticents ?
Patients	?	?

Nouvelles stratégie dans les traitements complémentaires des cancers gastriques résécables

- **La chimio périopératoire** est un nouveau standard et doit être envisagée **chez tous les patients** ayant un cancer gastrique infiltrant.
- **La chimio adjuvante** est active mais semble inférieure à la préopératoire (neoadjuvant), elle peut être proposée en cas de cancer gastrique opéré non traité en préop
- **La radio-chemotherapy** est une option en cas de résection insuffisante (dissection D0).
- chirurgien, Radiothérapeutes, oncologues & gastro-entérologues => RCP