



ADK de l'Estomac cas clinique

COM 5: 16/11/2021

A.Arab, H.Mahfouf

Service d'Oncologie Médicale Universitaire de Rouiba

Cas clinique

- Mme S.M, 68 ans
- Epigastralgies depuis quelques semaines
- Asthénie.

Cas clinique

voire conduite à tenir ?

- Bilan
- FOGD
- Autre

Anamnèse

- Co morbidités
- Facteurs de risque
- Mode de début
- Symptômes
- Retentissement

Examen clinique

- **L'examen clinique** repose notamment sur la recherche :
 - d'une ascite
 - de symptômes évoquant une anémie chronique
 - d'une masse abdominale (hépatomégalie)
d'adénopathies sus-claviculaires
 - d'une carcinose péritonéale (toucher rectal).
 - Examen général

Cas clinique

- Le dossier de Mme S., 68 ans
- Epigastralgies
- Asthénie.

- Examen physique: paleur cutanéomuqueuse
- bilan biologique: 9.5 g/dl d'Hb,
- L'endoscopie décrit une lésion sur l'angulus, ovalaire, mesurant 2 cm de grand axe, ulcéro-bourgeonnante.

- Que devrait préciser également le compte-rendu de la FOGD?

Endoscopie

- Distance tumeur cardia , tumeur pylore
- Sténose, saignement
- Biopsies
- Au moins 8 biopsies (8-12) sur les anomalies de relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse.

Cas clinique

- Qu'attendez-vous de l'anatomopathologiste?

1. Type histologique
2. Différenciation
3. Classification de Lauren, OMS
4. Présence ou non de : HP, métaplasie, dysplasie

Cas clinique

L'anapath : adénocarcinome bien différencié

Quelle est votre CAT?

1. TDM abdominale
2. TDM Thoraco abdomino pelvienne
3. Télé thorax + échographie abdominale
4. Coelioscopie
5. Bilan préthérapeutique
6. Autre

- TRT symptomatique
- Examen clinique
- Le bilan d'extension : TDM thoraco-abdominopelvienne à la recherche de:
 - ✓ Extension pariétale
 - ✓ Envahissement des organes de voisinage.
 - ✓ Adénopathies sus et sous-diaphragmatiques,
 - ✓ Métastases hépatiques
 - ✓ Pulmonaires
 - ✓ Ovariennes
 - ✓ Carcinose péritonéale

Cas clinique

- La TDM: objective un épaississement tumoral de la petite courbure de 17mm étendu sur 48mm. ne montre pas de métastase à distance ni d'adénopathie supracentimétrique.
- Qu'est ce que vous proposez pour cette patiente?

- Echoendoscopie : épaissement tumoral atteignant la sous séreuse avec adénopathies atteignant 10mm de petit axe
- RCP: chimiothérapie périopératoire

- **Le fils la patiente qui est médecin cardiologue demande si cette chimiothérapie est vraiment utile et quel protocole proposer.**

1. Protocole de base ECF
2. Protocole de base CF
3. Protocole de base FLOT
4. CAPOX ou FOLFOX

Etude MAGIC

Eligible patients:

- Adenocarcinoma of the stomach or lower third of the oesophagus (from 1999), suitable for curative resection
- Non-metastatic disease
- Stage II or greater

Primary

Overall survival

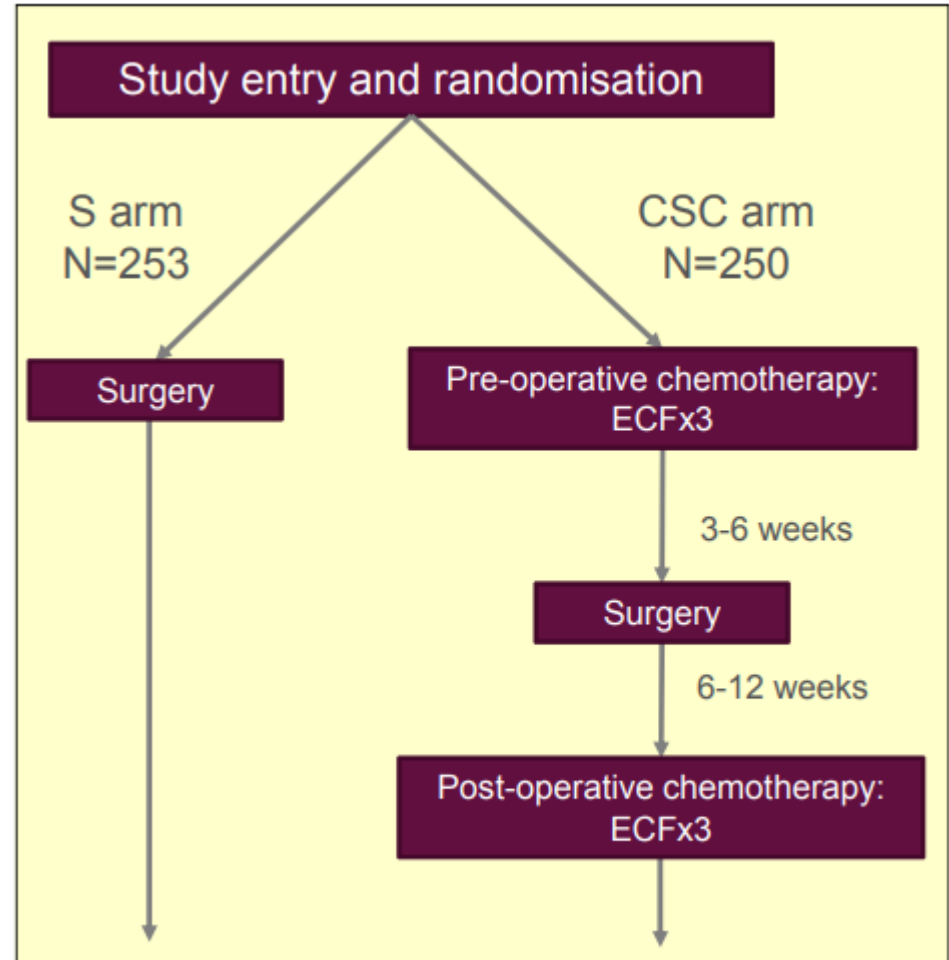
Secondary

Progression-free survival
Surgical resectability
Quality of Life

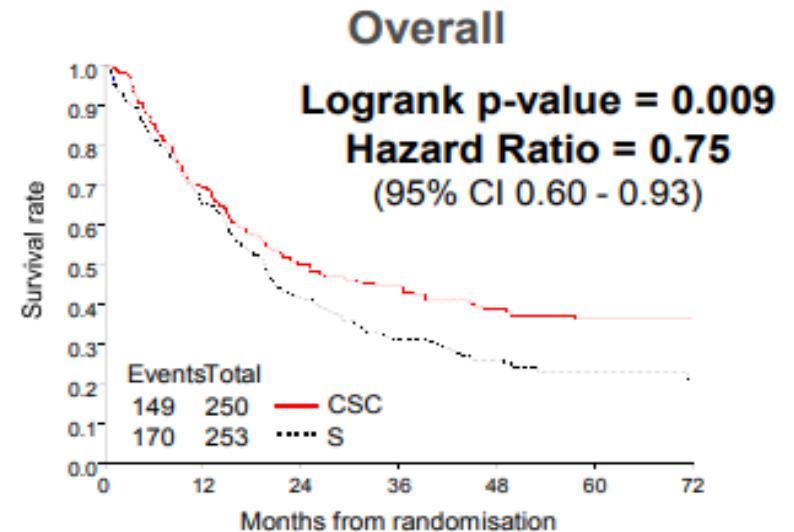
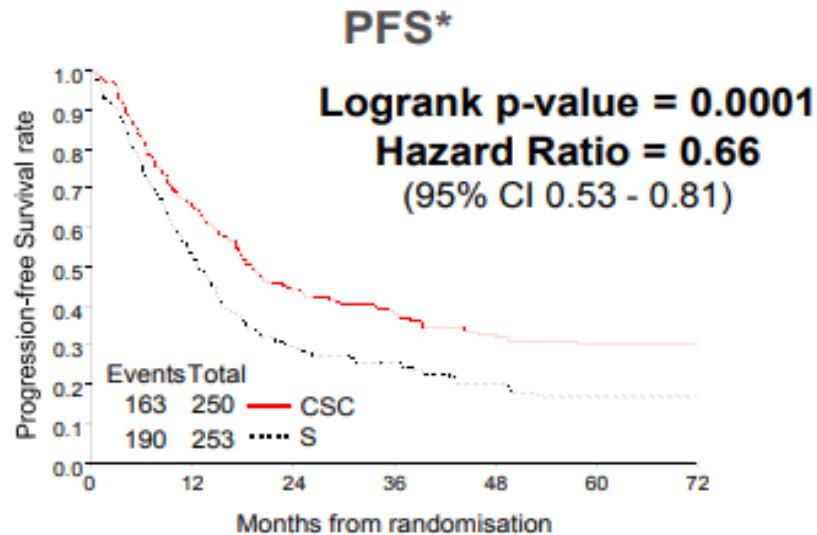
Chemotherapy (ECF):

Epirubicin 50 mg/m², IV day 1
Cisplatin 60 mg/m², IV day 1
5-FU 200 mg/m²/day, continuous infusion, days 1-21
(cycles repeated every 3 weeks)

Recruitment: July 1994-April 2002



Etude MAGIC

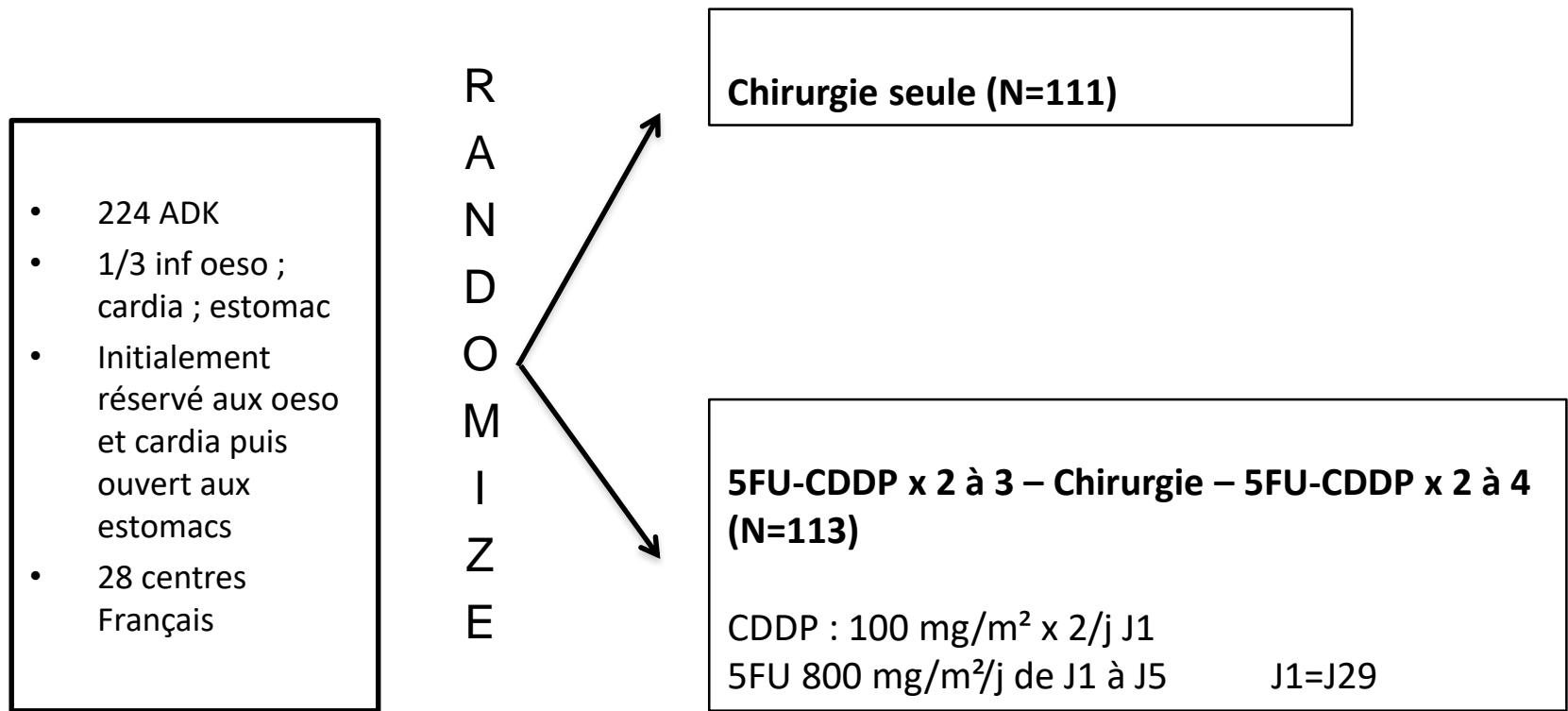


	2 year survival	5 year survival	Median survival
CSC	50%	36%	24 mo
S	41%	23%	20 mo
Benefit to CSC arm	9%	13%	4 mo

- On multivariate analysis, treatment effect unchanged after adjustment for age, performance status, site of primary and gender
- Hazard ratio for death
 - Adjusted: 0.74 (95%CI: 0.59-0.93)
 - Unadjusted: 0.75

Chimiothérapie péri-opératoire > XT

Accord 7-FFCD 9703 ph III : 2011



Objectif Principal = Survie Globale

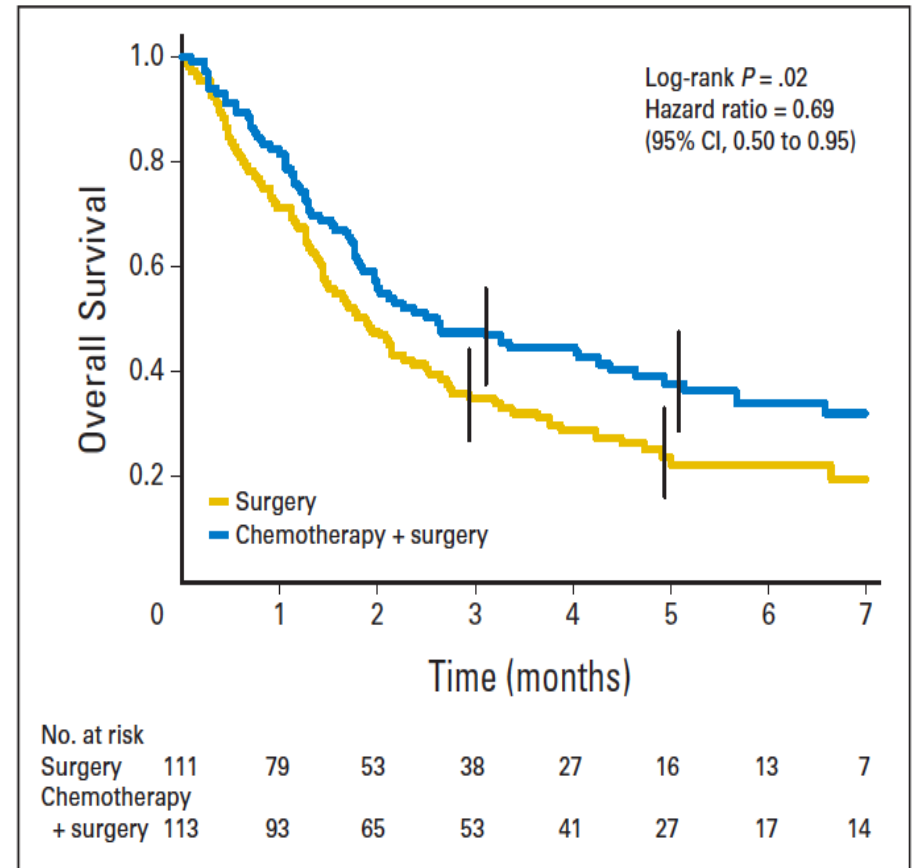
Chimiothérapie péri-opératoire > XT

Accord 7-FFCD 9703

- Survie à 5 ans: 38 vs 24%

02 essais +: bénéfique

- La CT pré-op ne compromet pas la chirurgie (< 20% de toxicité grade 3-4 en pré-op)
- Plus de résection R0 dans le groupe chimio (84% vs 74%)
- Morbidité et Mortalité post-opératoire non différente entre les 2 groupes

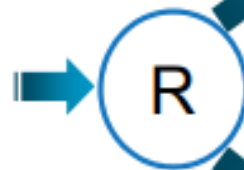


Etude FLOT

Randomized, multicenter, Phase II/III Study

- **Gastric or EGJ cancer typ I-III**
- **Medically and anatomically operable**
- **cT2-4/cN-any/cM0 or cT-any/cN+/cM0**

S
T
R
A
T
I
F
I
K
A
T
I
O
N



n=716

FLOT x4 - RESECTION - FLOT x4

FLOT: Docetaxel 50mg/m², d1; 5-FU 2600 mg/m², d1; Leucovorin 200 mg/m², d1; Oxaliplatin 85 mg/m², d1, q2w

ECF/ECX x3 - RESECTION - ECF/ECX x3

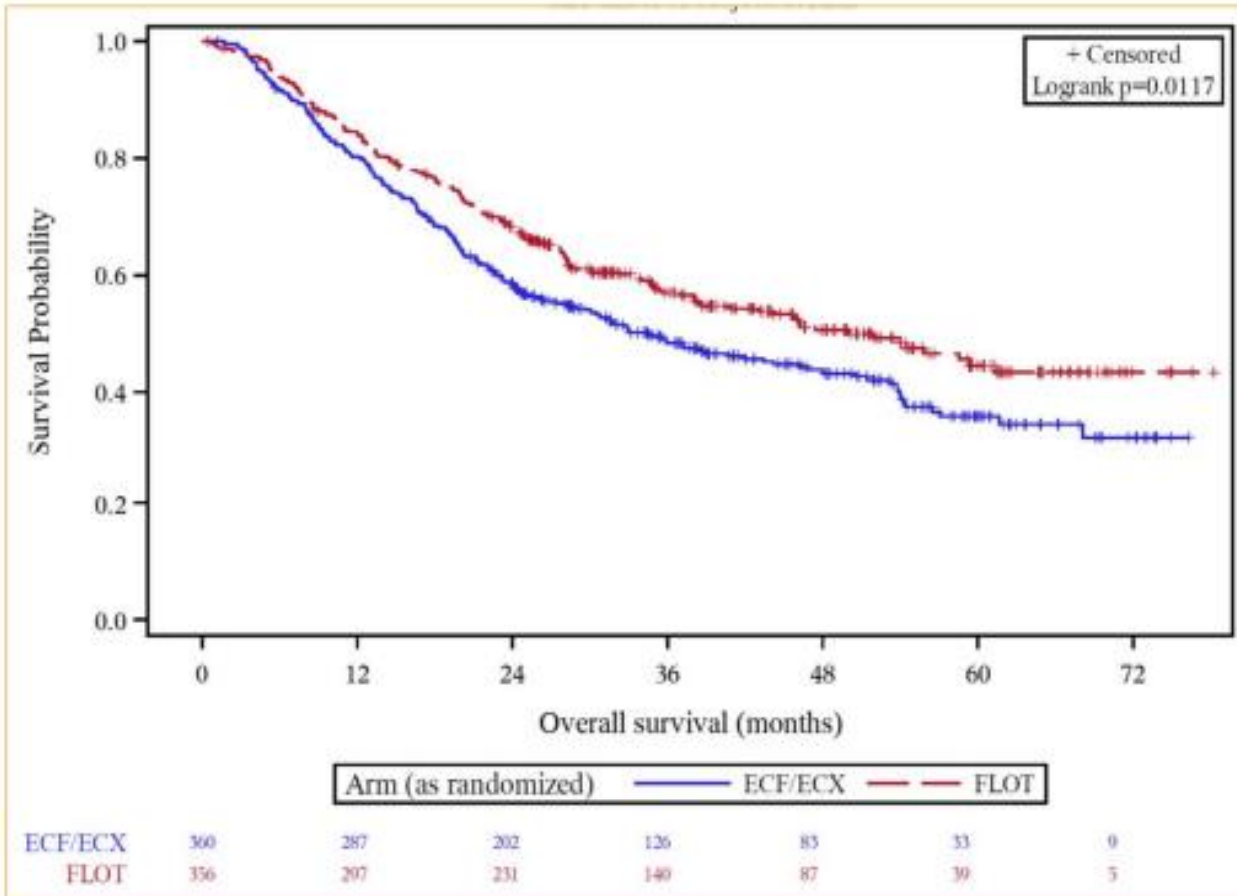
ECF/ECX: Epirubicin 50 mg/m², d1; Cisplatin 60 mg/m², d1; 5-FU 200 mg/m² (or Capecitabine 1250 mg/m² p.o. geteilt in 2 doses d1-d21), q2w

Stratification: **ECOG** (0 or 1 vs. 2), **localization** (GEJ Type I vs. Type II/III vs. Gastric), **age** (< 60 vs. 60-69 vs. ≥70 years) and **nodal status** (cN+ vs. cN-).

23% had Siewert type I

33% had Siewert type II/III

FLOT survie globale



ECF/ECX FLOT

mOS 35 months 50 months
[27-46] [38-na]

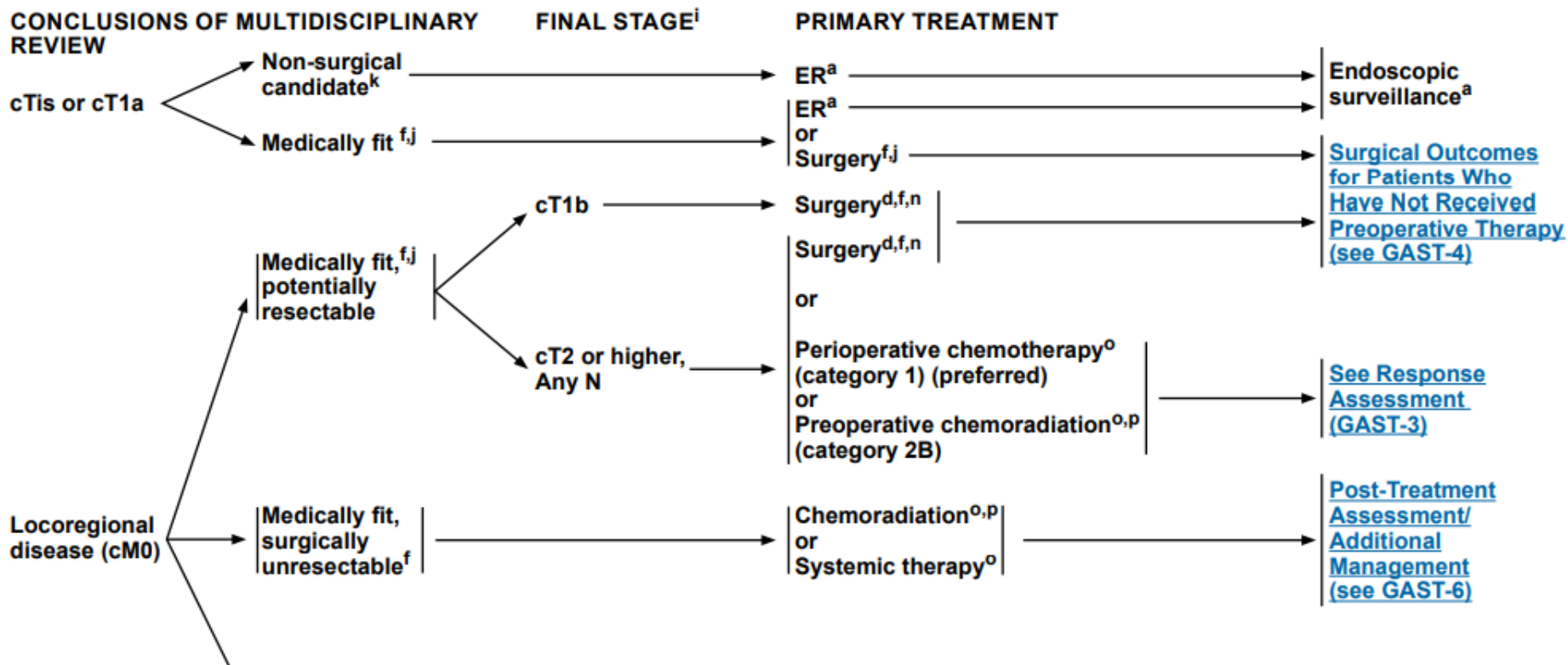
HR 0.77 [0,63 – 0,94]
p=0.012 (log rank)

OS rate*	ECF/ECX	FLOT
2y.	59%	68%
3y.	48%	57%
5y.	36%	45%

*projected OS-rates

Median follow-up time: 43 months

Al-Batran et al. *J Clin Oncol* 2017; 35(suppl): #4004



Perioperative Chemotherapy
Preferred Regimens
• Fluorouracil, ^b leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) ^c (category 1) ¹
• Fluoropyrimidine and oxaliplatin ^{b,d}
Other Recommended Regimens
• Fluorouracil and cisplatin (category 1) ²

[Additional Management \(see GAST-9\)](#)

En RCP vous proposez:

1. Une gastrectomie distale avec anastomose gastro – jéjunale + curage
2. Une gastrectomie totale avec anastomose oeso jéjunale sur anse en Y curage.
3. Un geste sur l'estomac+curage +splénectomie
4. Une résection en monobloc
5. Une anastomose oeso jejunale

Chirurgie

- **Cancer de l'antre** :gastrectomie distale avec anastomose gastro – jéjunale , Marge de secrété > 4 cm si le cancer est de type histologique intestinal,, > à 8 cm si le cancer est de type histologique diffus (classification de lauren)
- **Cancer du corps ou de la grosse tubérosité** : gastrectomie totale avec anastomose oeso jéjunale sur anse en Y.

- Chirurgie
- Compte-rendu anapath: ADK peu différencié classé pT3N1 (2N+/2)
- Traitement adjuvant?

La chimiothérapie adjuvante

CLASSIC

- 35 centres **tous Asiatiques** (Chine, Taiwan, Corée)
- 1035 pts
- Estomacs réséqués **(D2+++)**
- Stade II, IIIA, ou IIIB
- Stratification :
Stade tumoral

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

XELOX : 8 cycles (6 mois)
(N=520)

Capécitabine : 1 000 mg/m² x 2/j, J1-J14, toutes les 3 sem.
Oxalipatine : 130 mg/m², J1, toutes les 3 sem.

Observation : pas de traitement adjuvant
(N=515)

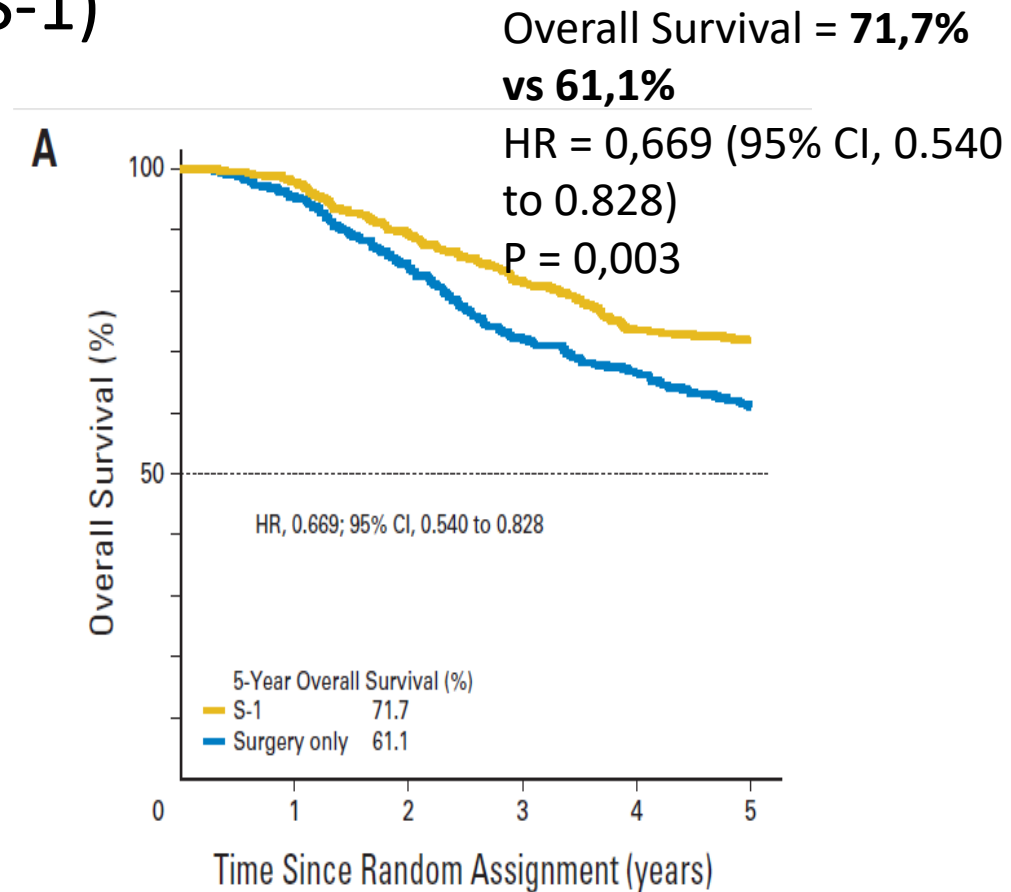
Critère principal: Survie sans Maladie

Critère secondaire: Survie Globale et tolérance

La chimiothérapie adjuvante: S1

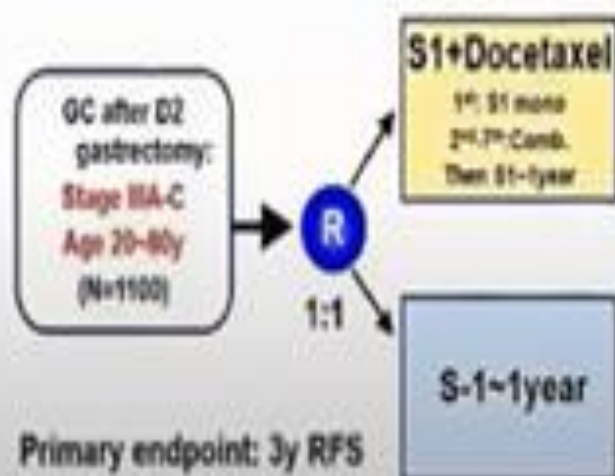
Japan ACTS-GC (1 year S-1)

- 1059 pts
- Estomacs réséqués (**D2+++**)
- Stade II, III
- Non prétraités (CT ou RT)
- Chimiothérapie adjuvante S-1 pendant 1 an



Sakuramoto S et al. N Engl J Med 2007;357:1810-1820
Sasako et al. J Clin Oncol 2011; 29: 4387-4393

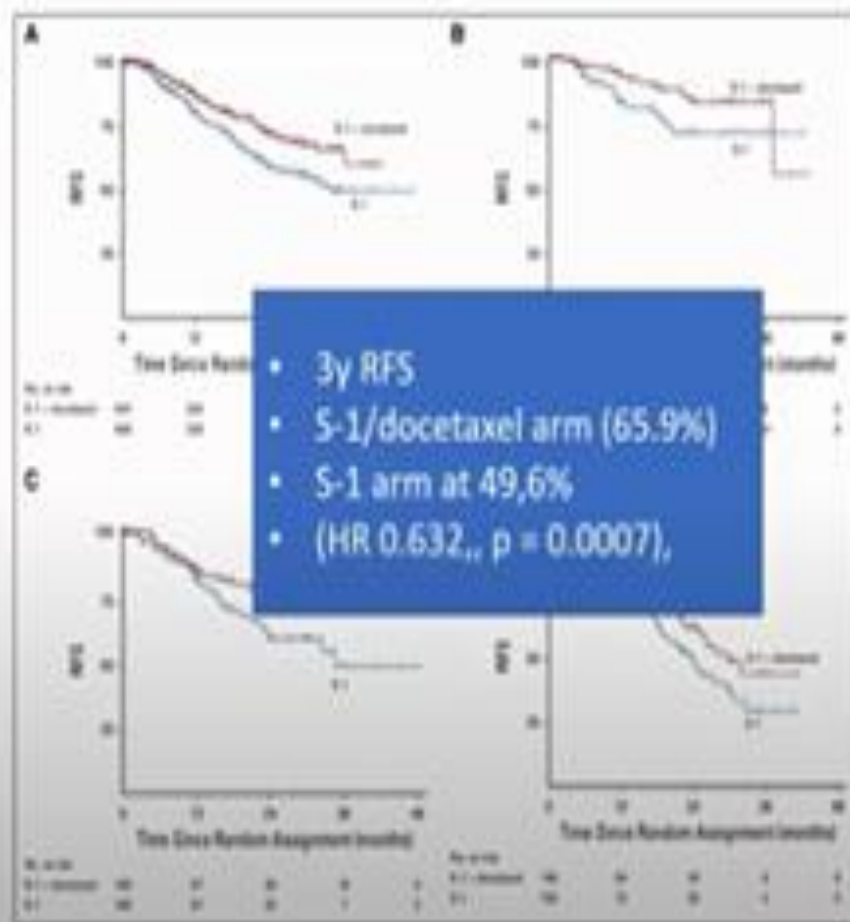
JACCRO GC-07 (START-2)



Primary endpoint: 3y RFS
 Recruitment: 2013~

UMIN000010337

医悦汇

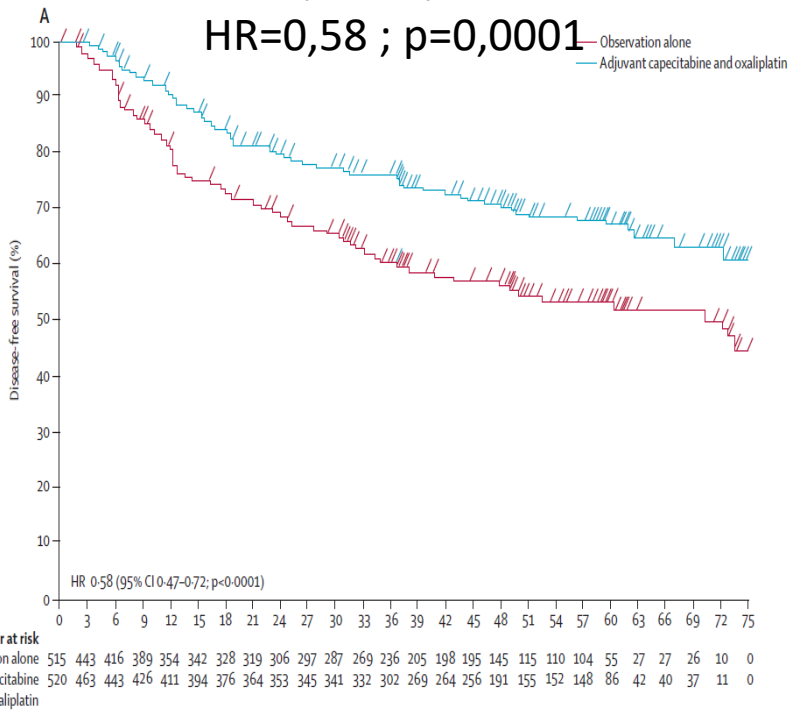


La chimiothérapie adjuvante:XELOX

CLASSIC

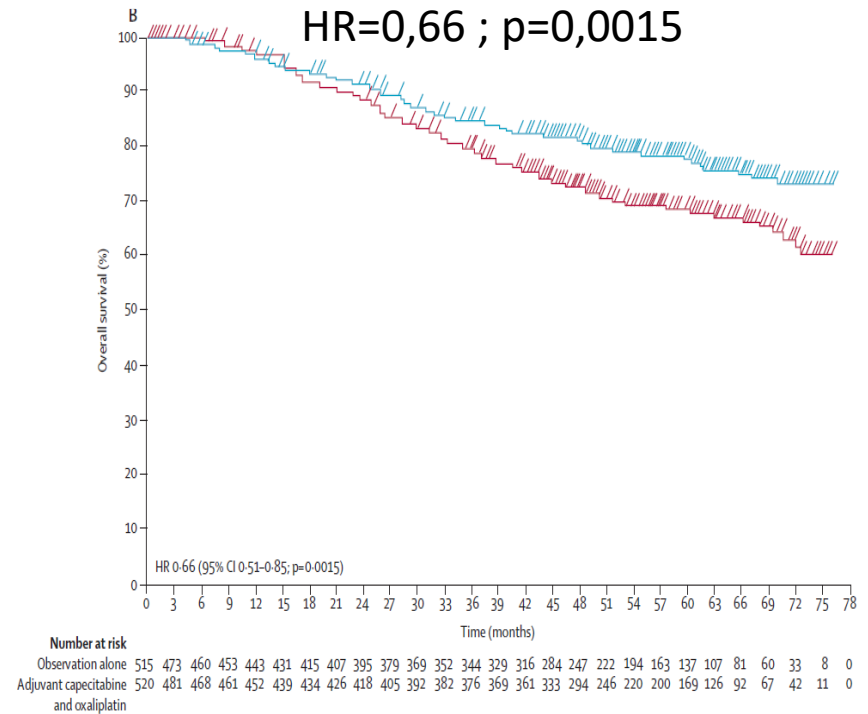
DFS 5 ans : 68% (63-73) vs
53% (47-58)

HR=0,58 ; p=0,0001



OS 5 ans: 78% (74-82) vs 69%
(64-73)

HR=0,66 ; p=0,0015



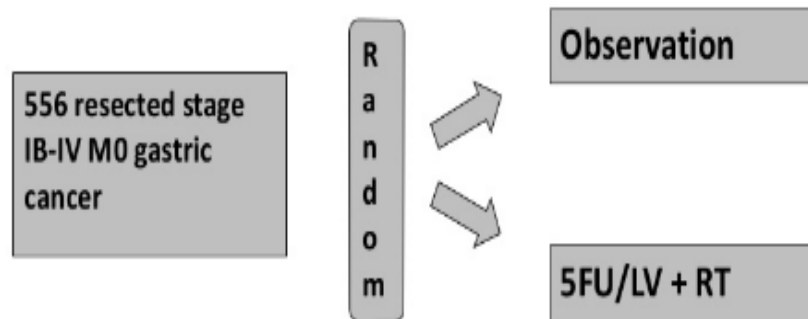
Radio-chimiothérapie post-op

CHEMORADIOTHERAPY PLUS SURGERY FOR GASTRIC ADENOCARCINOMA

CHEMORADIOTHERAPY AFTER SURGERY COMPARED WITH SURGERY ALONE
FOR ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH OR GASTROESOPHAGEAL
JUNCTION

JOHN S. MACDONALD, M.D., STEPHEN R. SMALLEY, M.D., JACQUELINE BENEDETTI, PH.D., SCOTT A. HUNDAHL, M.D.,
NORMAN C. ESTES, M.D., GRANT N. STEMMERMANN, M.D., DANIEL G. HALLER, M.D., JAFFER A. AJANI, M.D.,
LEONARD L. GUNDERSON, M.D., J. MILBURN JESSUP, M.D., AND JAMES A. MARTENSON, M.D.

USA =
Standard

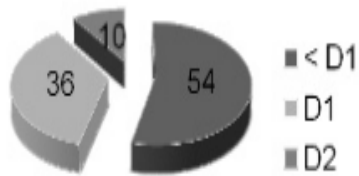


Macdonald, N Engl J Med 2001

MacDonald et al. N Engl J Med 2001

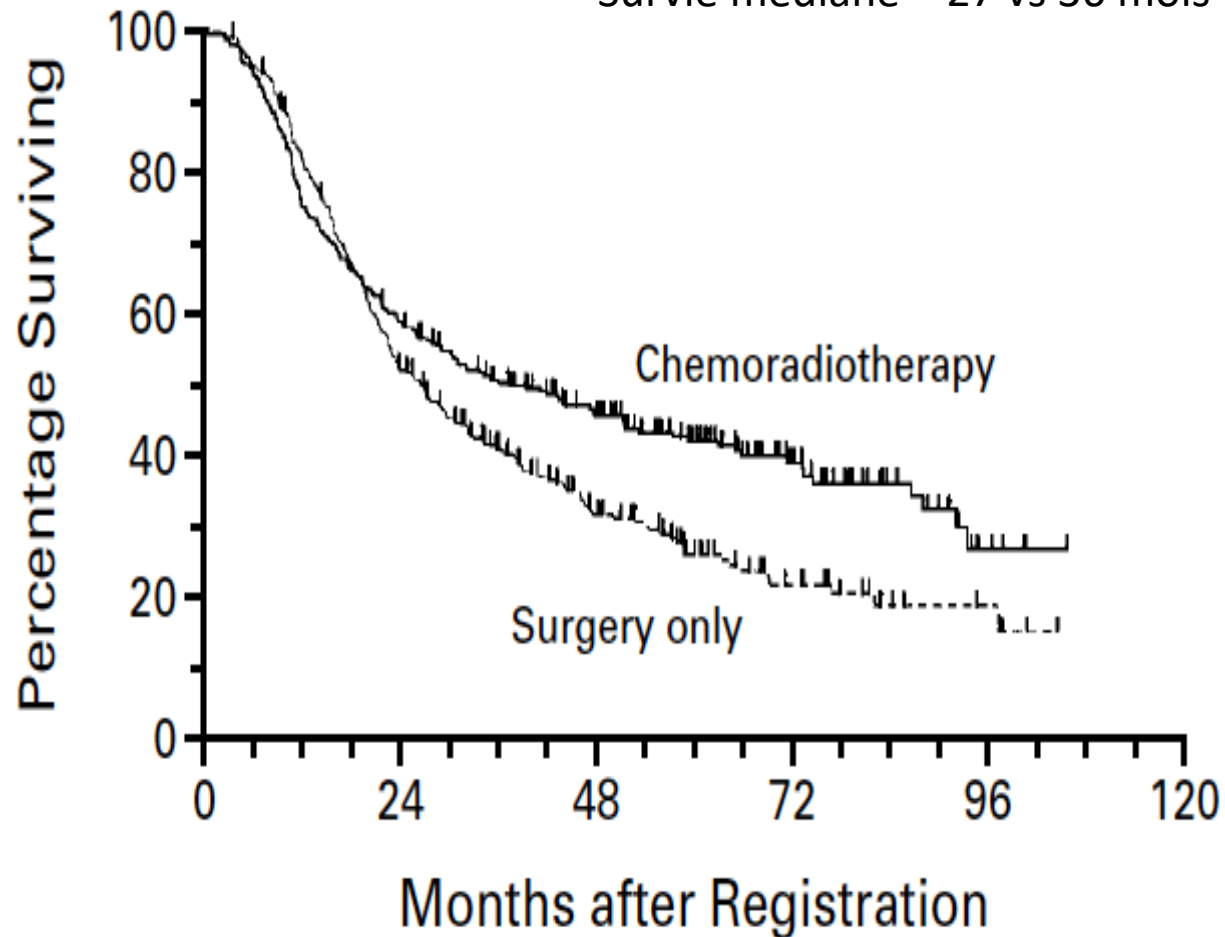
Radio-chimiothérapie post-op

Lymph nodes
dissection



- Rattrapage d'un curage insuffisant ?
- Traitement complet 64%
 - 1% de décès toxique
 - 54% de toxicité hémato grade 3-4
 - 73% de toxicité grade 3-4

Survie médiane = 27 vs 36 mois



- Compte-rendu opératoire ramené une semaine après: carcinose péritonéale => gastrectomie de propreté
- TDM TAP: une localisation secondaire hépatique
- CAT:

Chirurgie palliative

- Pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez les malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois).
- La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible.

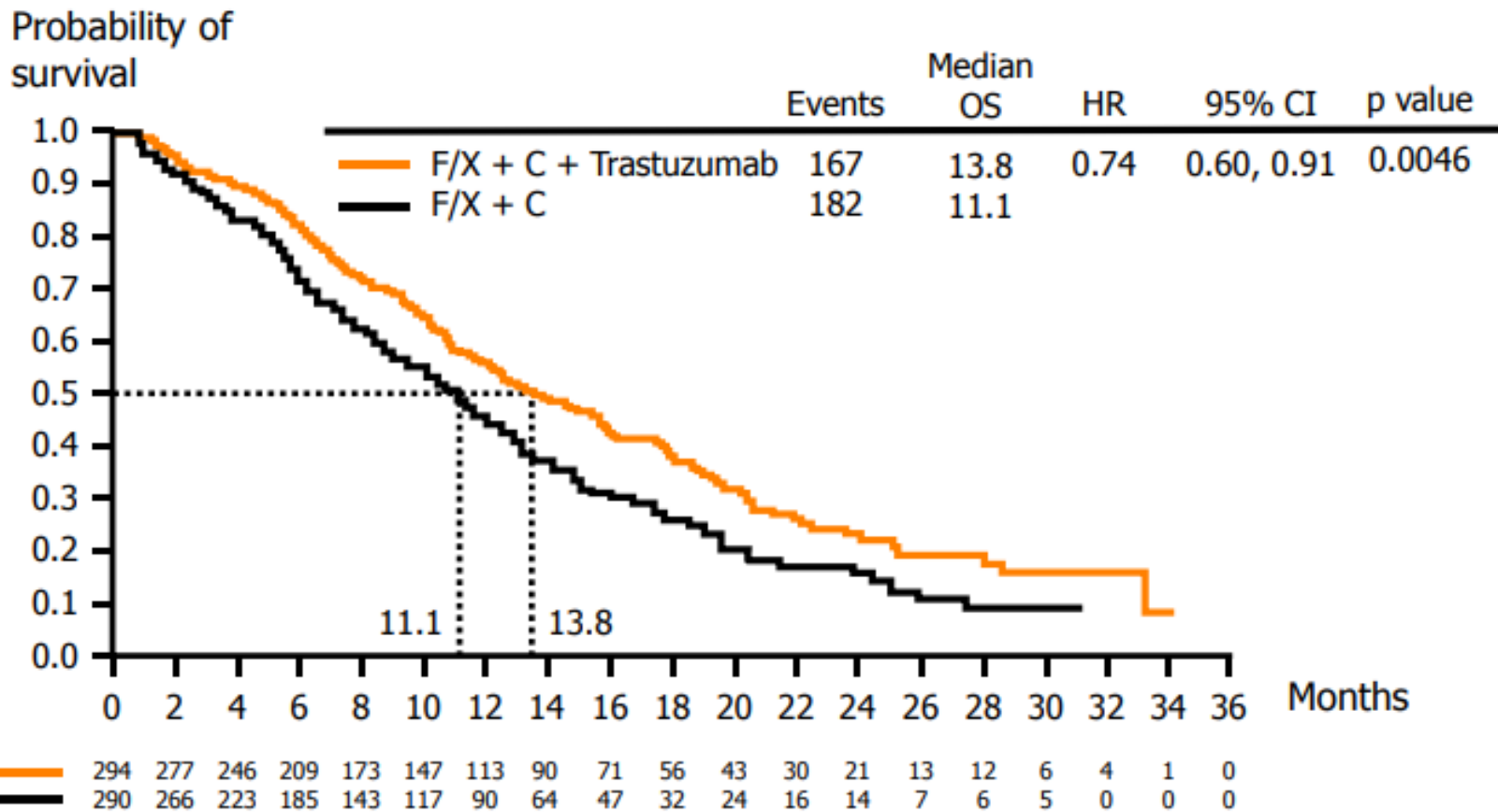
Compte rendu anapath

- Les données macroscopiques
- Le type histologique (Lauren et/ou OMS),
- Le grade de différenciation
- L'extension pariétale et ganglionnaire (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions analysés), la classification T et N
- La mesure des marges de résection proximale, distale et radiaire permettant de qualifier l'exérèse de R0, R1 ou R2 avec l'aide du compte rendu opératoire
- L'existence d'emboles vasculaires, lymphatique ou veineux, ou d'engainements périnerveux
- La réponse à un éventuel traitement néo-adjuvant

Compte rendu anapath

- Phénotype MMR : MSI ou MSS détecté par IHC et/ou biologie moléculaire (en situation de maladie localisée comme métastatique)
- La recherche d'une surexpression de HER2 par IHC +/- hybridation in situ systématique en cas de situation métastatique

Trastuzumab Her 2+ Etude TOGA

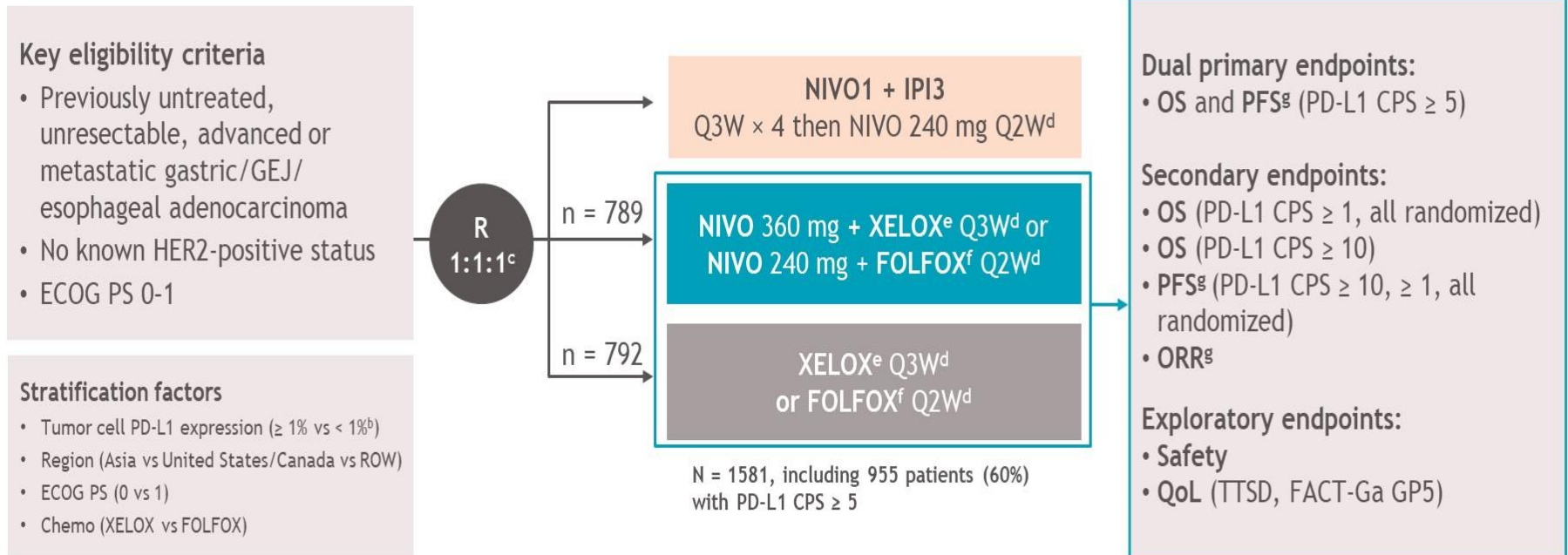


➤ HER2-positive : IHC 3+ or HER2 FISH (+)

- HER2 revient négatif
- Le fils de la patiente vous demande s'il existe des traitements innovants à l'étranger

CheckMate 649 study design

- CheckMate 649 is a global, randomized, open-label, phase 3 study^a

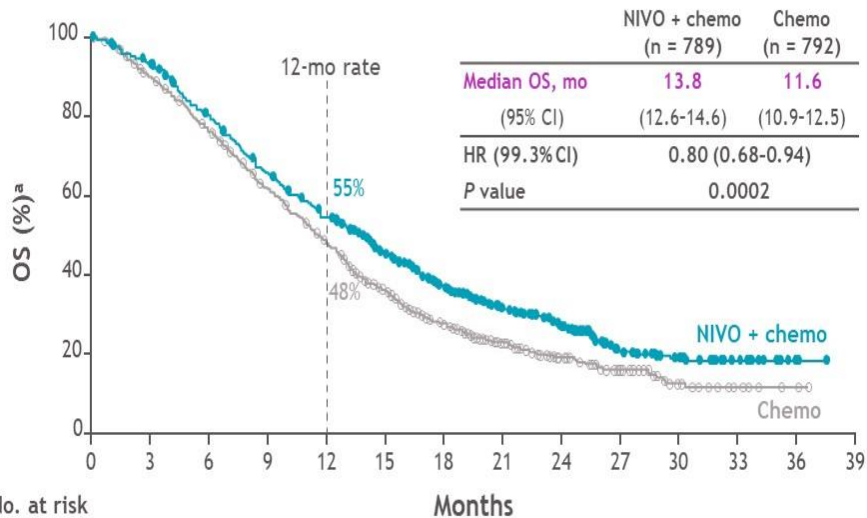


- At data cutoff (May 27, 2020), the minimum follow-up was 12.1 months^h

^aClinicalTrials.gov number. NCT02872116; ^bPD-L1 $< 1\%$ includes indeterminate tumor cell PD-L1 expression; determined by PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako); ^cAfter NIVO + chemo arm was added and before new patient enrollment in the NIVO1+IPI3 group was closed; ^dUntil documented disease progression (unless consented to treatment beyond progression for NIVO + chemo), discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or study end. NIVO is given for a maximum of 2 years; ^eOxaliplatin 130 mg/m² IV (day 1) and capecitabine 1000 mg/m² orally twice daily (days 1-14); ^fOxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², and FU 400 mg/m² IV (day 1) and FU 1200 mg/m² IV daily (days 1-2); ^gBICR assessed; ^hTime from concurrent randomization of the last patient to NIVO + chemo vs chemo to data cutoff.

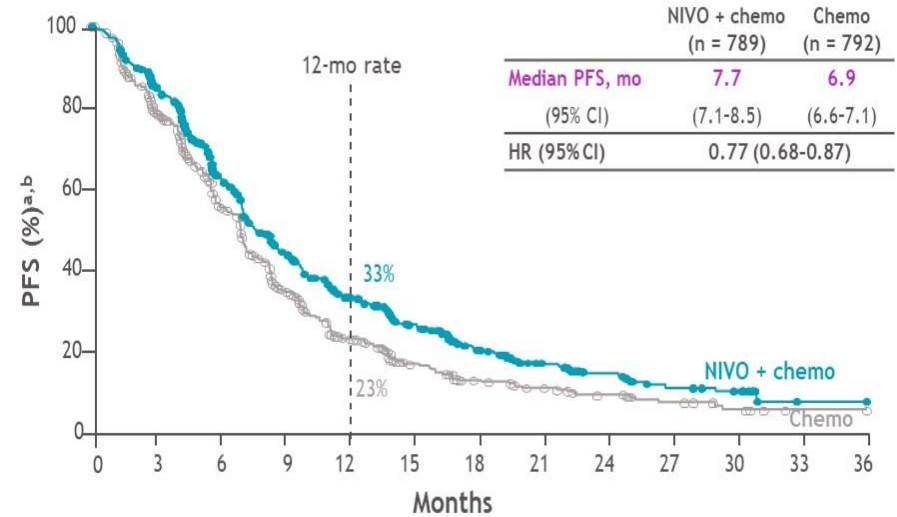
Overall survival and progression-free survival in all randomized patients

Overall survival



No. at risk	Months													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
NIVO + chemo	789	731	621	506	420	308	226	147	100	49	34	14	2	0
Chemo	792	697	586	469	359	239	160	94	59	35	15	7	2	0

Progression-free survival



No. at risk	Months												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
NIVO + chemo	789	639	429	287	197	136	83	51	31	15	11	1	0
Chemo	792	544	351	202	120	65	38	28	18	12	6	1	0

- Superior OS benefit and clinically meaningful PFS improvement in all randomized patients with NIVO + chemo vs chemo
- Median OS with NIVO + chemo vs chemo in patients with PD-L1 CPS ≥ 5 was 14.4 vs 11.1 months and median PFS was 7.7 vs 6.0 months¹

^aMinimum follow-up, 12.1 months; ^bPer BICR assessment.

1. Moehler M, et al. Oral presentation at the ESMO Virtual Annual Meeting; September 19-21, 2020. Presentation LBA6.



NCCN Guidelines Version 5.2021

Gastric Cancer

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

First-Line Therapy

- Oxaliplatin is generally preferred over cisplatin due to lower toxicity.

Preferred Regimens

- HER2 overexpression positive adenocarcinoma^f
 - Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab^a
 - Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab (category 1)^{a,11}
- HER2 overexpression negative^f
 - Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS ≥5) (category 1)^{g,h,12}
 - Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine) and oxaliplatin¹³⁻¹⁵
 - Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine) and cisplatin^{13,16-18}

Other Recommended Regimens

- HER2 overexpression positive adenocarcinoma^f
 - Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab^a and pembrolizumab^{g,h,19}
 - Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab^a and pembrolizumab^{g,h,19}
- Fluorouracil^{b,i} and irinotecan^{j,20}
- Paclitaxel with or without cisplatin or carboplatin^{j,21-25}
- Docetaxel with or without cisplatin^{j,26-29}
- Fluoropyrimidine^{j,17,30,31} (fluorouracil^b or capecitabine)
- Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil^{b,j,32,33}
- Docetaxel, carboplatin, and fluorouracil (category 2B)^{j,34}

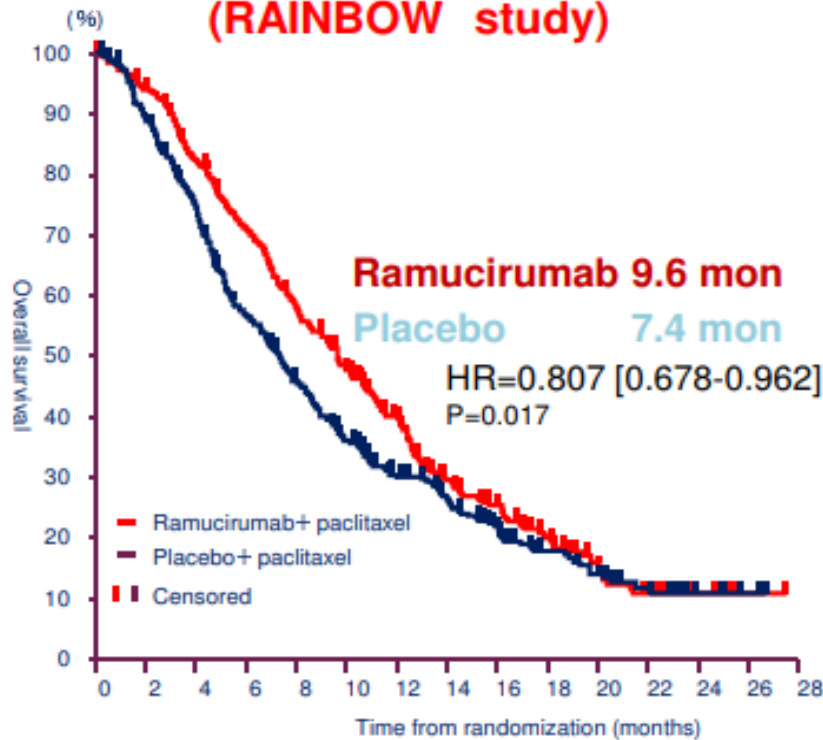
Useful in Certain Circumstances

- HER2 overexpression negative^f
 - Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS 1-4) (category 2B)^{g,h,12}

Au dela de la 1^{ère} ligne

RAM+PTX

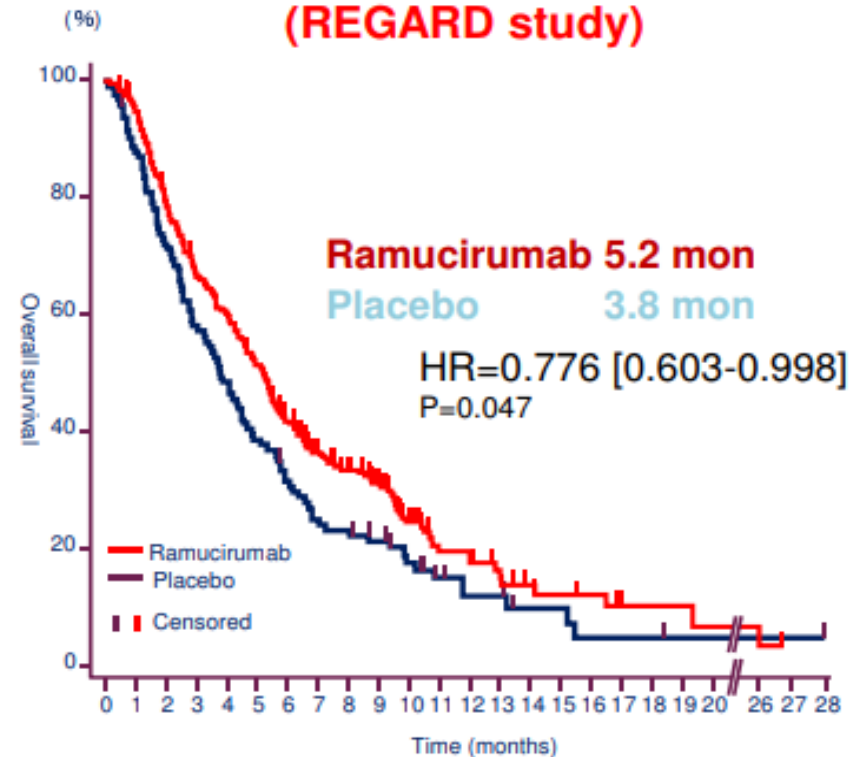
(RAINBOW study)



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ramucirumab + paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
Placebo + paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

RAM mono

(REGARD study)



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	26	27	28
Ramucirumab	238	154	92	49	17	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



NCCN Guidelines Version 5.2021 Gastric Cancer

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

Second-Line or Subsequent Therapy

- Dependent on prior therapy and PS

Preferred Regimens

- Ramucirumab and paclitaxel (category 1)³⁵
- Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2 overexpression positive adenocarcinoma³⁶
- Docetaxel (category 1)^{28,29}
- Paclitaxel (category 1)^{24,25,37}
- Irinotecan (category 1)³⁷⁻⁴⁰
- Fluorouracil^{b,i} and irinotecan^{38,41,42}
- Trifluridine and tipiracil for third-line or subsequent therapy (category 1)⁴³

Other Recommended Regimens

- Ramucirumab (category 1)⁴⁴
- Irinotecan and cisplatin^{14,45}
- Fluorouracil and irinotecan + ramucirumab^{b,i,46}
- Irinotecan and ramucirumab⁴⁷
- Docetaxel and irinotecan (category 2B)⁴⁸

Useful in Certain Circumstances

- Entrectinib or larotrectinib for *NTRK* gene fusion-positive tumors^{49,50}
- Pembrolizumab^{g,h} for MSI-H or dMMR tumors⁵¹⁻⁵³
- Pembrolizumab^{g,h} for TMB high (≥ 10 mutations/megabase) tumors⁵⁴
- Dostarlimab-gxly^{g,h,k} for MSI-H or dMMR tumors⁵⁵