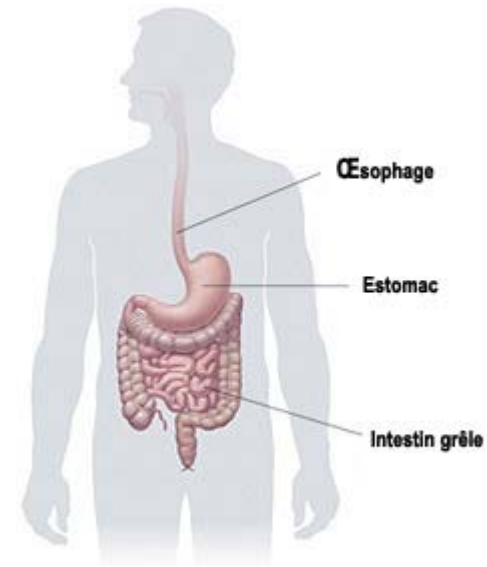


Que proposer à un patient opérable d'un cancer de l'estomac et de la jonction OG ?



JP METGES
Fédération de Cancérologie
Institut de Cancérologie et d'Hématologie
CHU BREST

Introduction

- Cancer de très **mauvais** pronostic :
 - Survie globale à 5 ans **10 à 15 %**
 - Survie nulle en cas de situation métastatique
- Cancer **d'emblée métastatique**
dans 3 cas sur 10

	T1T2	Stades T3T4	N+	M+
1984-86	19,0	18,8	31,7	30,4
1987-89	17,4	17,1	37,0	28,5
1990-92	16,0	18,0	36,0	29,9
1993-95	16,5	13,1	37,8	32,7

Quel rationnel pour le néo-adjuvant

- Possibilité de connaître la réponse sur la tumeur primitive
- Connaître la tolérance à la CT
- Faciliter la chirurgie par un downstaging
- Sélectionner les patients à progression rapide
- Empêcher les patients susceptible de bénéficier de la chirurgie de progresser

Gastric, GE JXN Cancer

PHASE III : quel est le schéma optimal ??

Agent	Patients	Response %	Med Survival
ELF vs FAMTX vs Cis-5FU	245	9% 12% 20%	31 wk 28 wk 31 wk
FAMTX vs Epi-Cis-5FU	274	21% 45%	23 wk 35 wk
Cis-5FU vs Doc-Cis-5FU	223 of 463	23% 39%	39 wk 44 wk

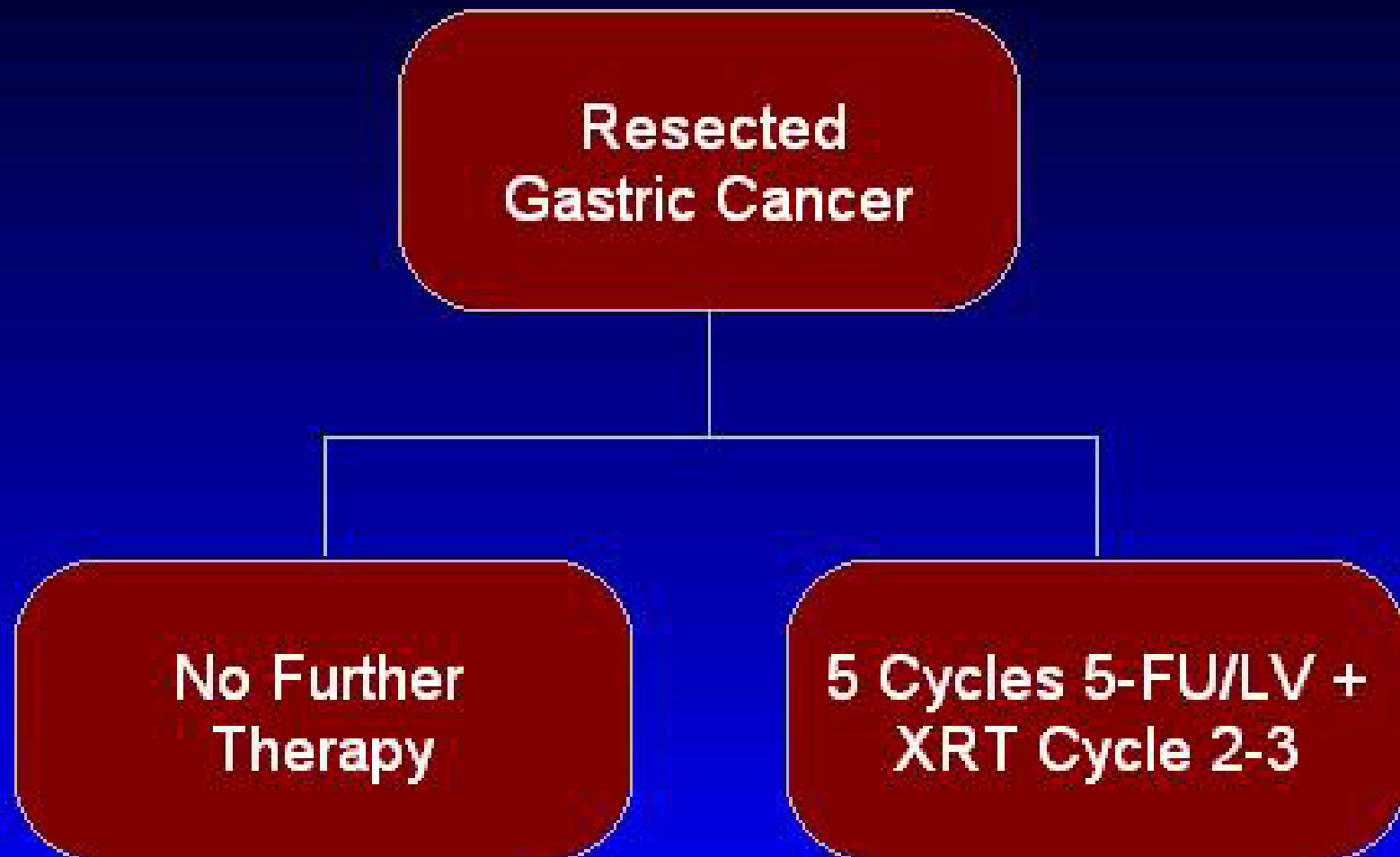
ADJUVANT : META-ANALYSE

- 19 études randomisées
- 17 combinaisons de CT dont 7 à bases d'anthracyclines
- 3658 patients
- HR de risque de décès : 0.82
- 18% de réduction de décès
- CT a un effet systémique mais pas de phase III positive

» Floriani et al . Ann Oncol (2000)11: 837-843

U.S. Intergroup 116 (SWOG 9008)

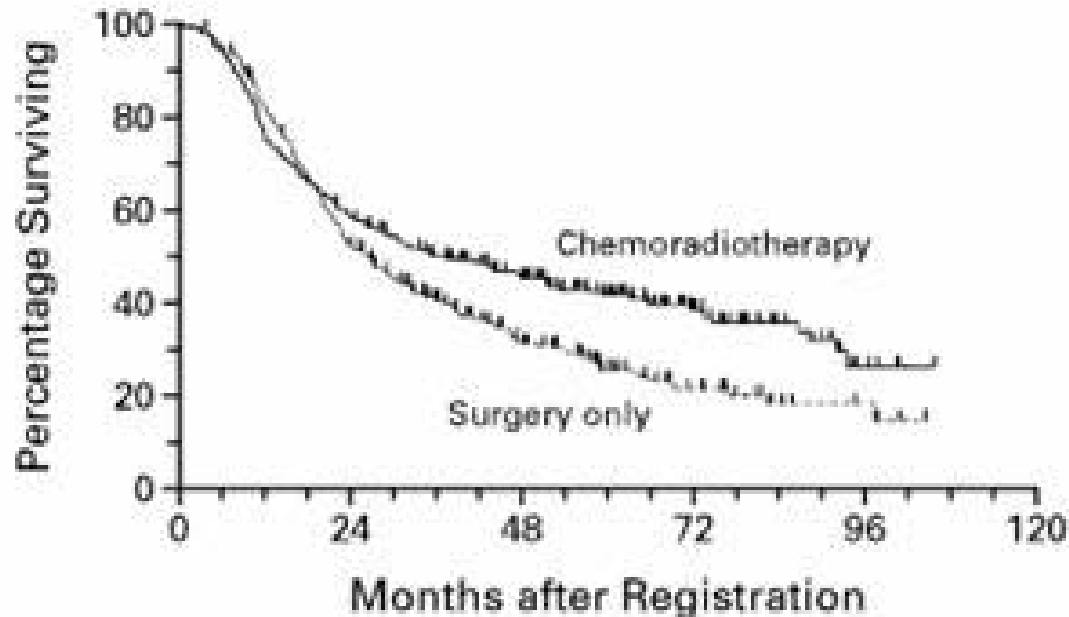
Adjuvant Therapy: Gastric Cancer



Alors Macdonald ?

- 551 cas : chirurgie revue de façon très complète
- 54% : curage <D1 : pas une chirurgie optimale
- Curage D1 a été effectué dans 36% des cas
- Curage D2 : 10%
- Baisse de récurrence locale
- Impact survie : statistique $p < 0.05$

Macdonald et la jonction oeso-gastrique



- 20% des patients sont des JEG

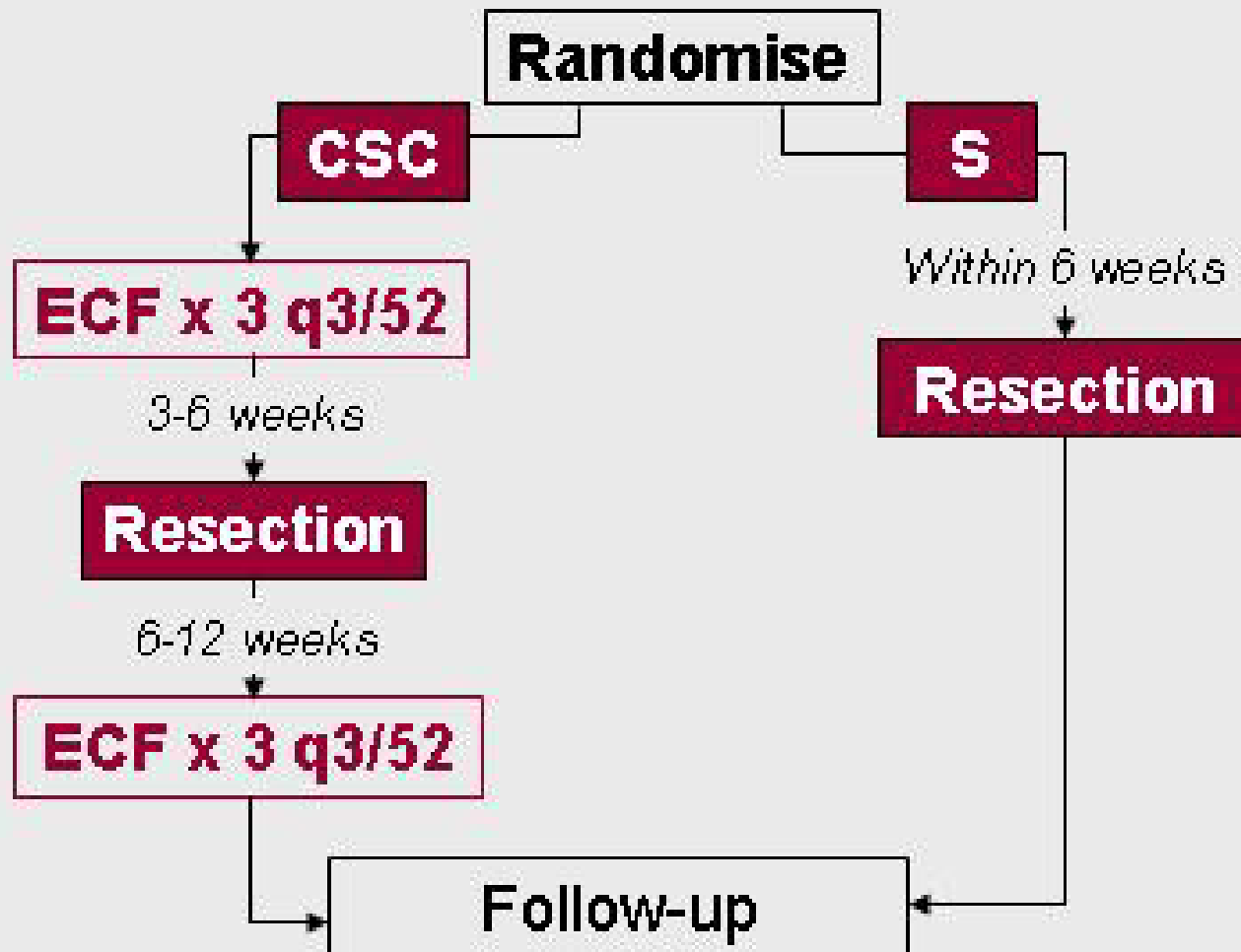
- Bénéfice de survie similaire pour les JEG

- CT post opératoire est plus souvent faite dans les JEG

SURVIE GLOBALE

Macdonald NEJM 345: 725-730; 2001

Design



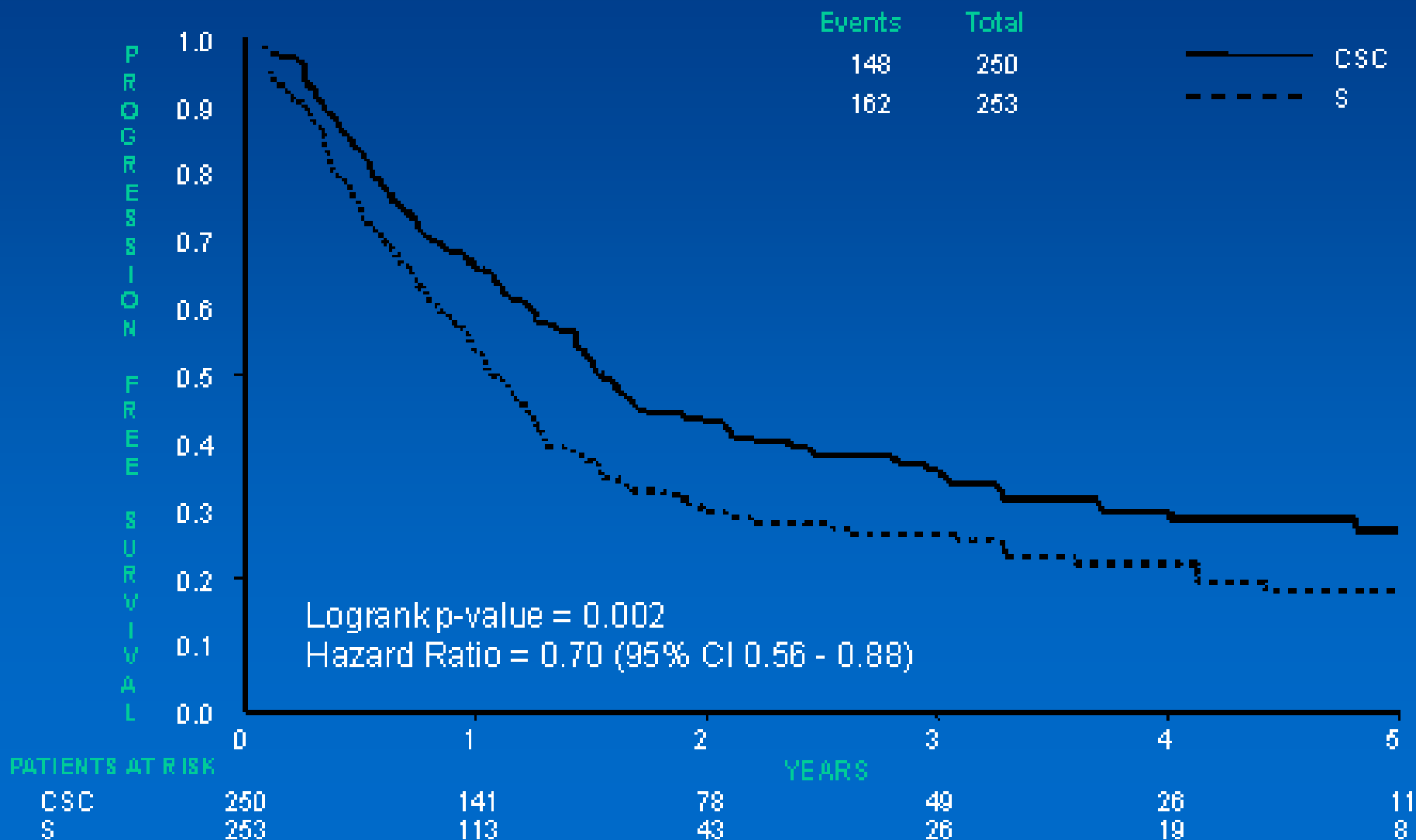
MAGIC TRIAL, Gastric Cancer (Abs 998)

	Chemo + Surgery	Surgery
Patients	250	253
Age	62	62
Tumor Size	5 cm	5 cm
To Surgery	212	232
Pts with R0 resection	167	160
R0 resection: all patients	67%	63% (p = 0.45)
R0 Resection: patients to surgery	79% (167 / 212)	69% (p = 0.018) (160 / 232)

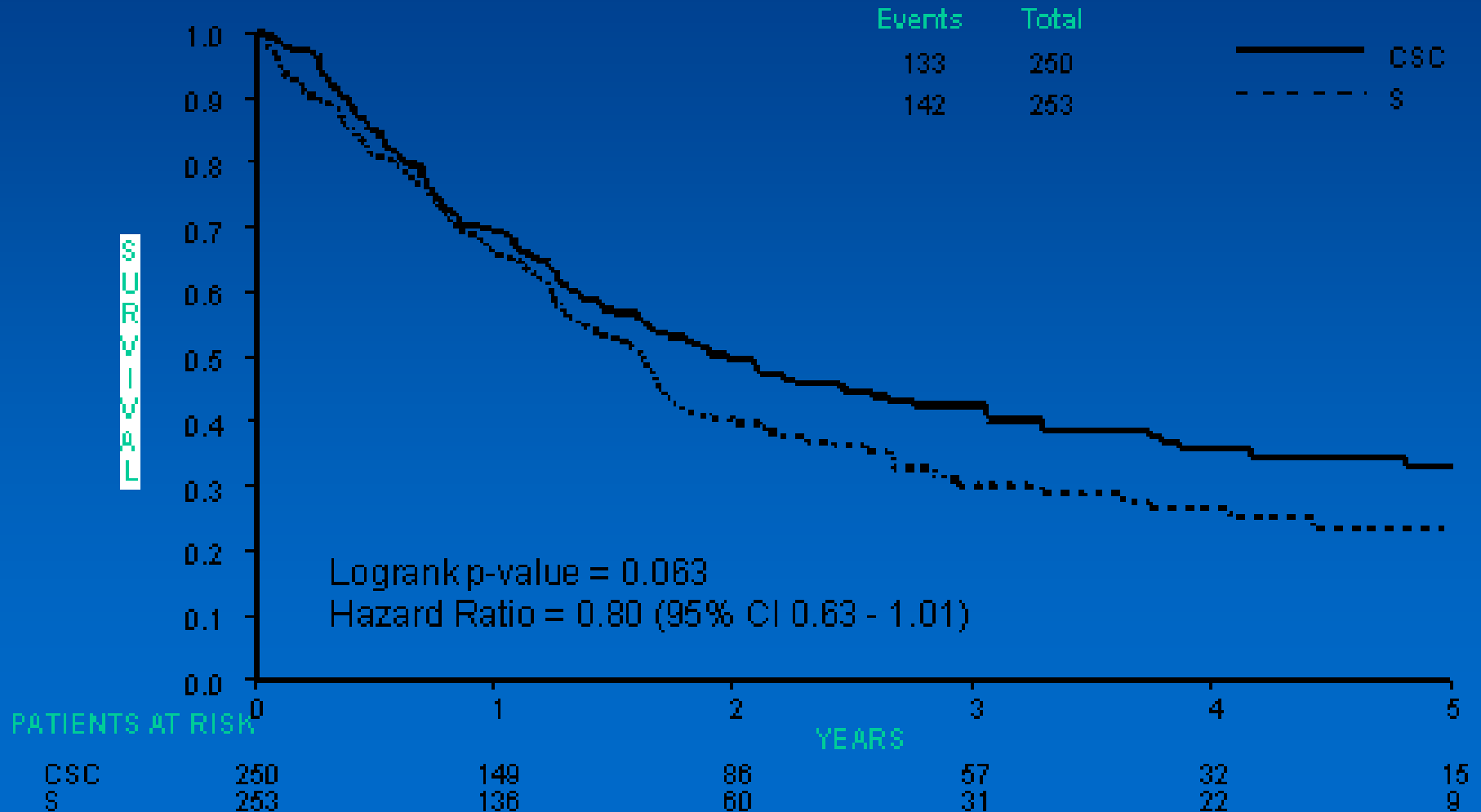
MAGIC TRIAL, Gastric Cancer

	Chemo + Surgery	Surgery
Post op Death	13 (6%)	15 (6%)
T1 / T2	51%	38%
T3 / T4	49%	62% (p= 0.011)
N 0/1	80%	72%
N 2/3	20%	28% (p = 0.156)
2 yr Overall Survival	48%	40% (p = 0.063)
Med Survival	24 mos	19 mos (p = 0.002)

MAGIC TRIAL: PROGRESSION-FREE SURVIVAL



MAGIC TRIAL: OVERALL SURVIVAL



QU'est qui est MAGIC?

- Preuve que la CT Pre et post opératoire est faisable
- R0 : pas différent si CT ou pas
- Downstaging sur le T pas le N
- Augmentation de la survie sans progression
- Pas d'augmentation de la survie globale

Le super magic !!

- Résection curative du cancer gastrique
- 3 cycles pré-opératoire , 3 cycles post opératoire
- ECX: Epirubicine, Cisplatine, Xeloda
- Randomisation +/- AVASTIN
- Etude en cours

ACCORD 07/FFCD

Asco 2007

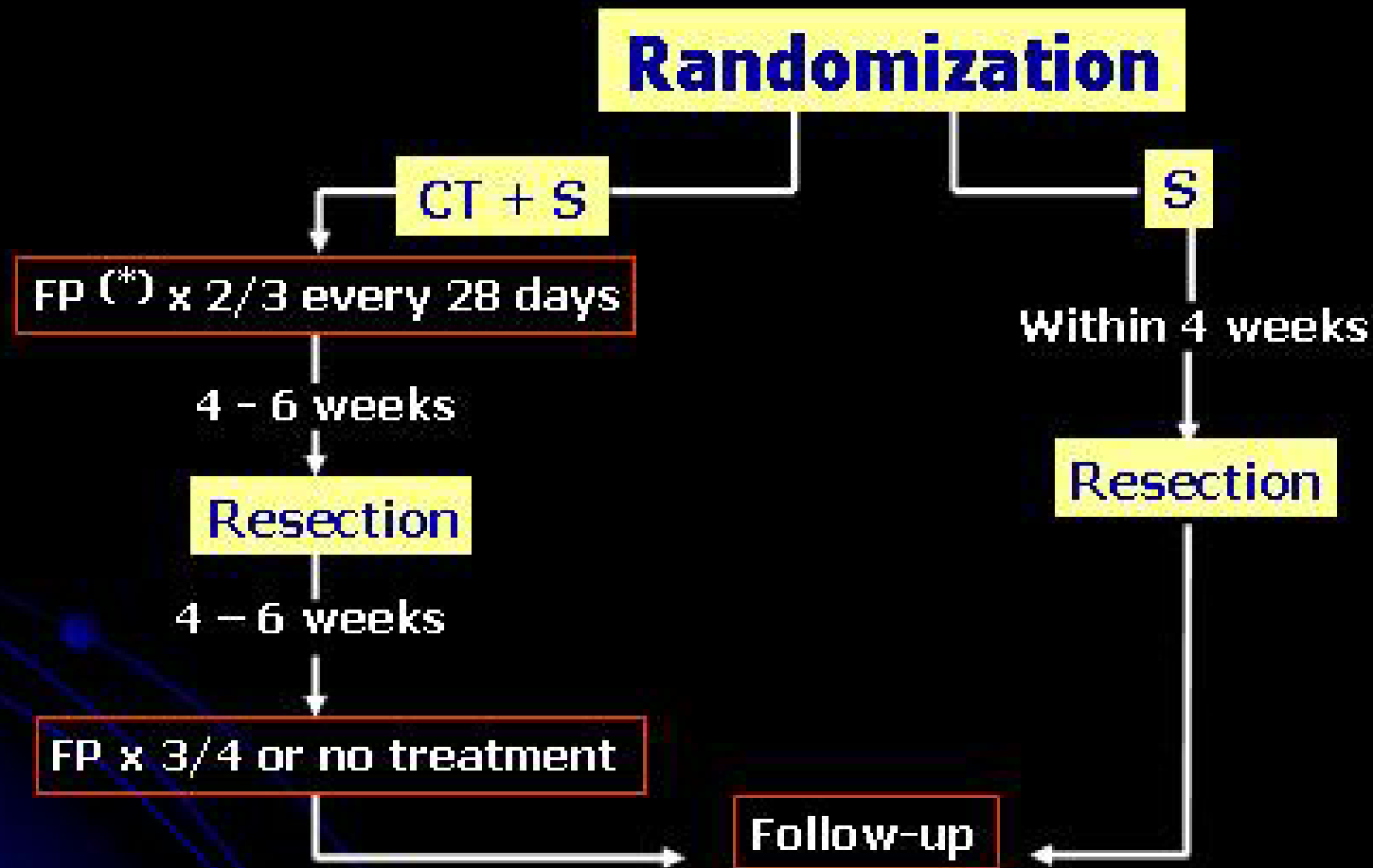


Boige et al ASCO 2007

QUI ?

- Adénocarcinome du 1/3inf, JOG et gastrique
- Eligible pour une chirurgie curative
- 18-75 ans
- PS :0-1
- Pas de métastase
- Rein et hématologie: OK
- Consentement éclairé

Study Design



(*) FP = 5FU: 800 mg/m² CI x 5 days - CDDP: 100 mg/m² at d1 or d2, 1-hr infusion

Pour qui la CT post op ?

- Chirurgie carcinologiquement curative
- Réponse tumorale ou stabilisation après la CT pré-op (symptômes dysphagie et perte de poids), endoscopie, CT-scan et +/- échoendoscopie
- pT3 et / ou pN+
- Pas de grade 3-4 pendant la CT pré-op

Statistical methods

- Central randomization stratified on center, PS, and tumor site
- Sample size: 250 patients (178 deaths) to detect an increase in 5-yr OS from 20% to 35% (two-sided logrank test, $\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$)
- DFS calculated from a **landmark time of 6 months** after date of randomization to allow for the difference in timing of surgery between the 2 groups
- Intent-to-treat analysis
- Kaplan-Meier survival curves and two-sided logrank test

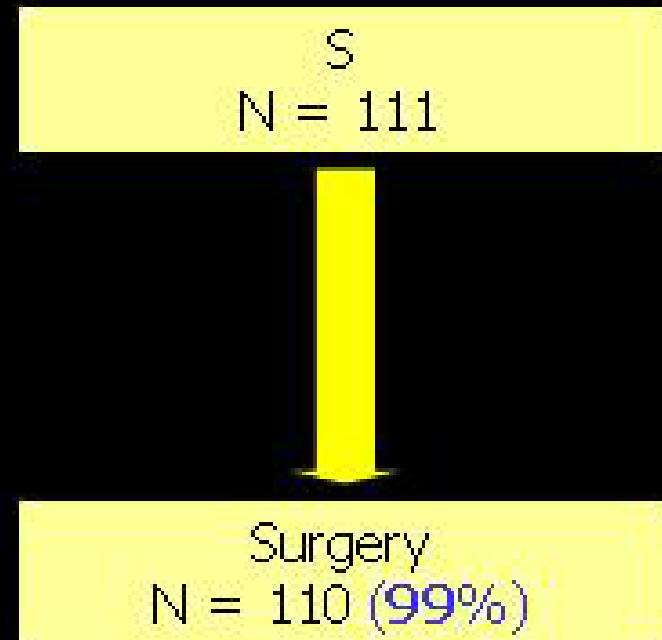
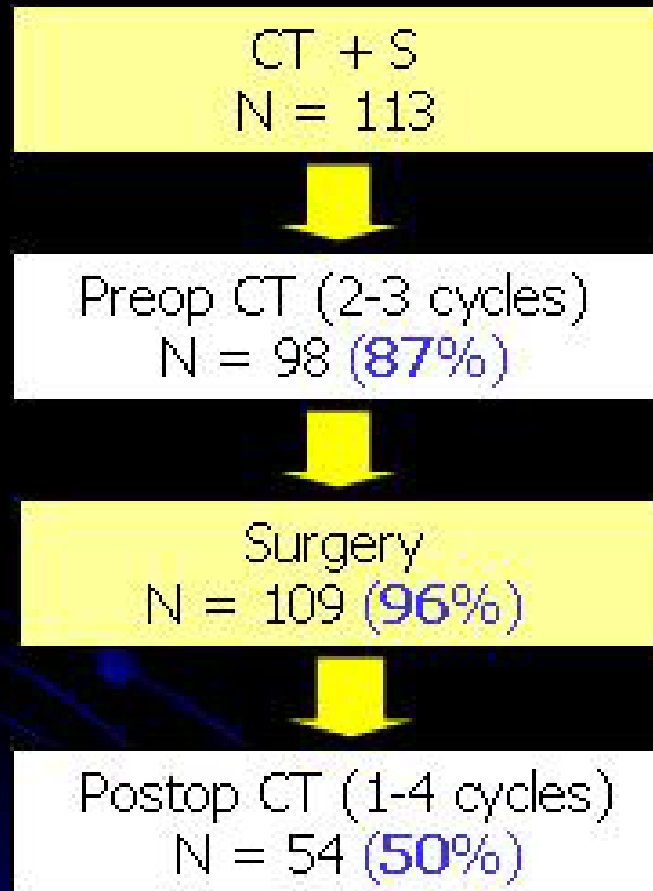
Patient characteristics

	S n = 111	CT + S n = 113
Median age (yrs)	63	63
(range)	(38-75)	(36-75)
Sex (%)		
Male	91 (82)	96 (85)
Female	20 (18)	17 (15)
WHO PS (%)		
0	83 (75)	84 (74)
1	28 (25)	29 (26)

Patient characteristics

	S n = 111 <i>nb pts (%)</i>	CT + S n = 113
Site		
Esophagus	10 (9)	15 (13)
Esogastric junction	74 (67)	70 (62)
Stomach	27 (24)	28 (25)
≥ 10% weight loss		
Yes	16 (15)	21 (19)
No	88 (79)	87 (77)
ND	7 (6)	5 (4)

Trial profile



Preoperative CT: Toxicity

Grade 3-4

Nb of pts (%)

- Neutropenia 22 (20)
- Nausea/Vomiting 10 (9)
- Thrombocytopenia 6 (5)
- Mucositis 4 (4)
- Diarrhea 2 (1)
- Neurotoxicity 1 (1)
- Nephrotoxicity 1 (1)

Toxic death 1 (1)

Total 40 (37)

Surgery

	S n = 111	CT + S n = 113
No surgery	1	4*
Surgery (%)	110 (99)	109 (96)
Median time to surgery (days)	13	78
Postoperative mortality (%)	5 (4)	5 (5)
Postoperative morbidity (%)	21 (19)	28 (26)

* toxic death (n = 1), disease progression (n = 3)

Type of surgery

	S	CT + S
	n = 110	n = 109
	<i>nb pts (%)</i>	
No resection	10 (9)	7 (6)
Transthoracic esophagectomy	47 (43)	46 (42)
Transhiatal esophagectomy	9 (8)	10 (9)
Extended gastrectomy	7 (6)	9 (8)
Total gastrectomy	21 (20)	23 (21)
Distal gastrectomy	14 (13)	15 (14)
Other	1 (1)	-

Surgical and pathological results

S	CT + S
n = 110	n = 109
<i>nb pts (%)</i>	

Extent of resection

No resection	10 (9)	7 (6)	
R0	81 (74)	95 (87)	<i>p = 0.04</i>
R1	6 (5)	4 (4)	
R2	12 (11)	2 (2)	
RX	1 (1)	1 (1)	

Pathological results (R0 & R1)

	S n = 85	CT + S n = 98	<i>p</i>
Tumor stage (%)			
pT0	0 (0)	3 (3)	<i>0.16</i>
pT1-T2	27 (32)	38 (39)	
pT3-T4	58 (68)	57 (58)	
Nodal status (%)			
pN-	17 (20)	32 (33)	<i>0.054</i>
pN+	68 (80)	66 (67)	
Nb nodes removed			
median	19	19	
range	(2 - 82)	(1 - 49)	

Postoperative CT

Nb cycles	Pts (%) (n = 109)	
0	55	(50)
1	6	(5)
2	8	(7)
3	17	(16)
4	23	(21)

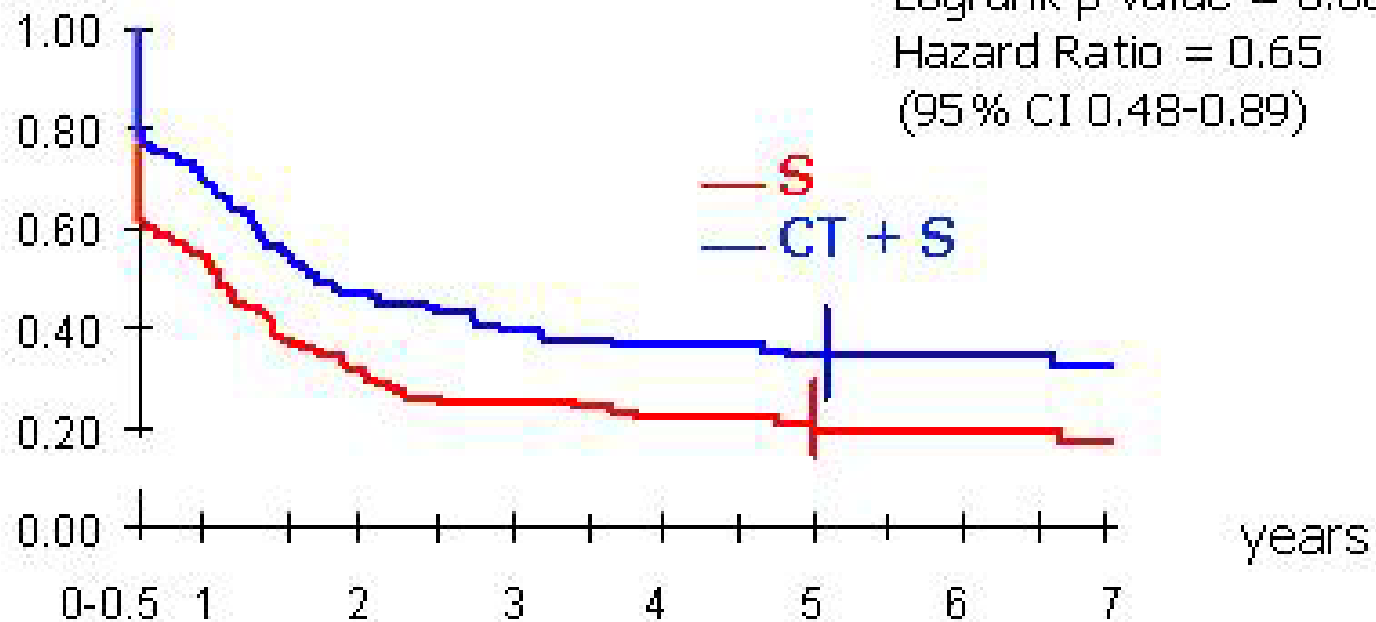
} 37%

Disease-free survival

Median follow-up: 5.7 years [2.4-10.4]

DFS from landmark time of 6 months

Logrank p value = 0.0033
Hazard Ratio = 0.65
(95% CI 0.48-0.89)

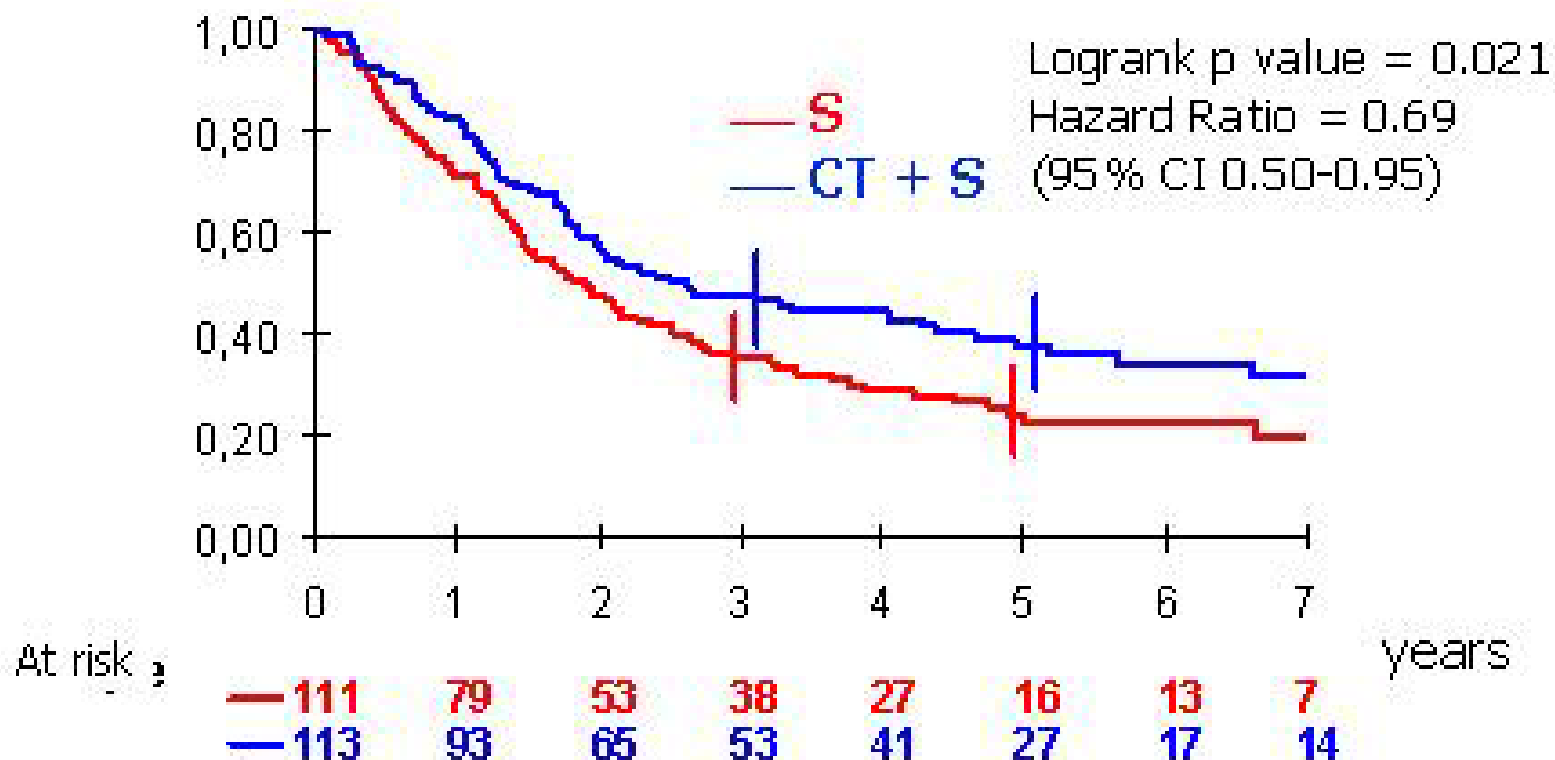


At risk

111	57	35	28	21	14	11	6
113	77	53	44	34	25	17	14

5-year DFS: 21% (14-30%) vs 34% (26-44%)

Overall survival



5-year OS: 24% (16-33%) vs 38% (28-47%)

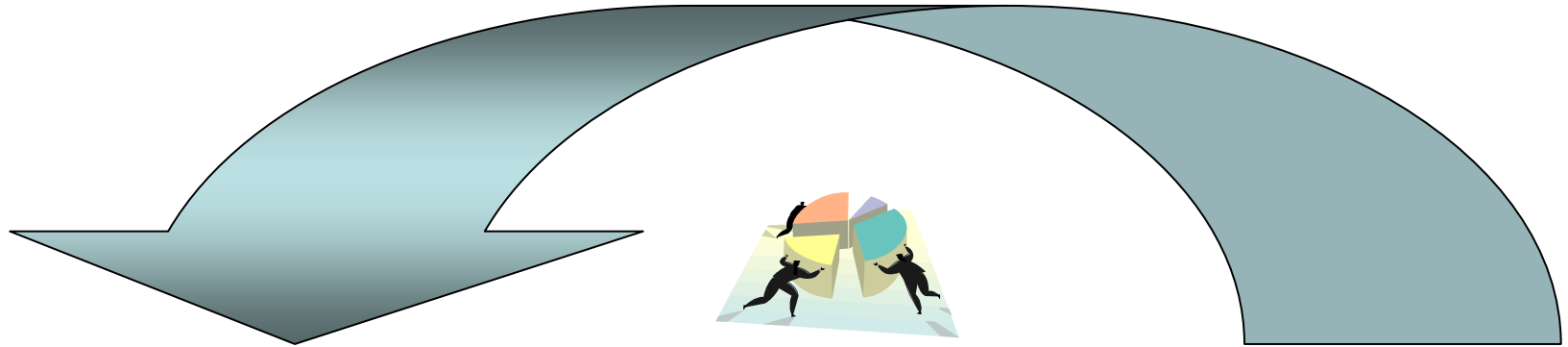
Multivariate & subset analyses

- Cox model including: age, gender, PS, tumor site, allocated treatment
- Multivariate analysis: 2 independent prognostic factors:
 - Preop CT arm (HR, 0.66 [0.47-0.92], $p < 0.013$)
 - Gastric tumor (HR, 0.43 [0.23-0.81], $p < 0.01$)
- No variation of treatment effect according to tumor site (test of interaction, $p = 0.26$)

CONCLUSION

- Nécessité accrue d'une discussion multidisciplinaire : **RCP ++++**
- 2 à 3 cures de 5FU cisplatine préop : gain survie
- Post op : Macdonald
- Nécessité de recherche de marqueurs pronostiques (VEGF et autres)
- Thérapies ciblées : nouvelles pistes

PROJET GLOBAL ŒSOPHAGE-ESTOMAC



**Recherche
fondamentale**



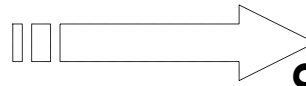
**Recherche
de transfert**

**Recherche
clinique**

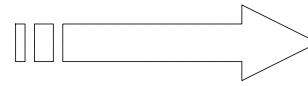


PROJET GLOBAL ŒSOPHAGE-ESTOMAC

**Recherche
fondamentale**



**Recherche
de transfert**



**Recherche
clinique**

Lignées cellulaires
œsophagiennes et
gastriques

Statines, anti-
angiogéniques,
chimiothérapie et
radiothérapie

Modèles animaux
(C.RIS Pharma St
Malo)

Carte d'identité du
cancer de l'œsophage
et de l'estomac

Pharmacogénétique
Pharmacogénomique

Collaboration
Barcelone



Impact du Pet Scan
(nouveaux traceurs)

Marqueurs de
l'angiogenèse en
pratique clinique

Essai thérapeutique
(RT/Tax)

RT Erbitux

Avastin JOG

FolFiri Panitumumab
(Amgen)

Statines et incidence
des cancers oeso-
gastriques

*Tumorothèque, Sérothèque, Registre des Tumeurs digestives, Equipes
Biologiques et Cliniques, Inserm, UBO*

LES EQUIPES

FEDERATION de
CANCEROLOGIE de BREST

Institut de Cancérologie

Interface Inserm

Anatomopathologie

Hépto-Gastroentérologie

Chirurgie Digestive et cancérologique

Médecine Nucléaire

Registre des tumeurs digestives (Inserm)

Inserm U613, U650

CIC (Inserm)



CAC ANGERS

Département d'Oncologie

Laboratoire de Pharmacologie

Médecine Nucléaire

CHU TOURS

Département de Radiothérapie

Chu POITIERS

Département de Radiothérapie

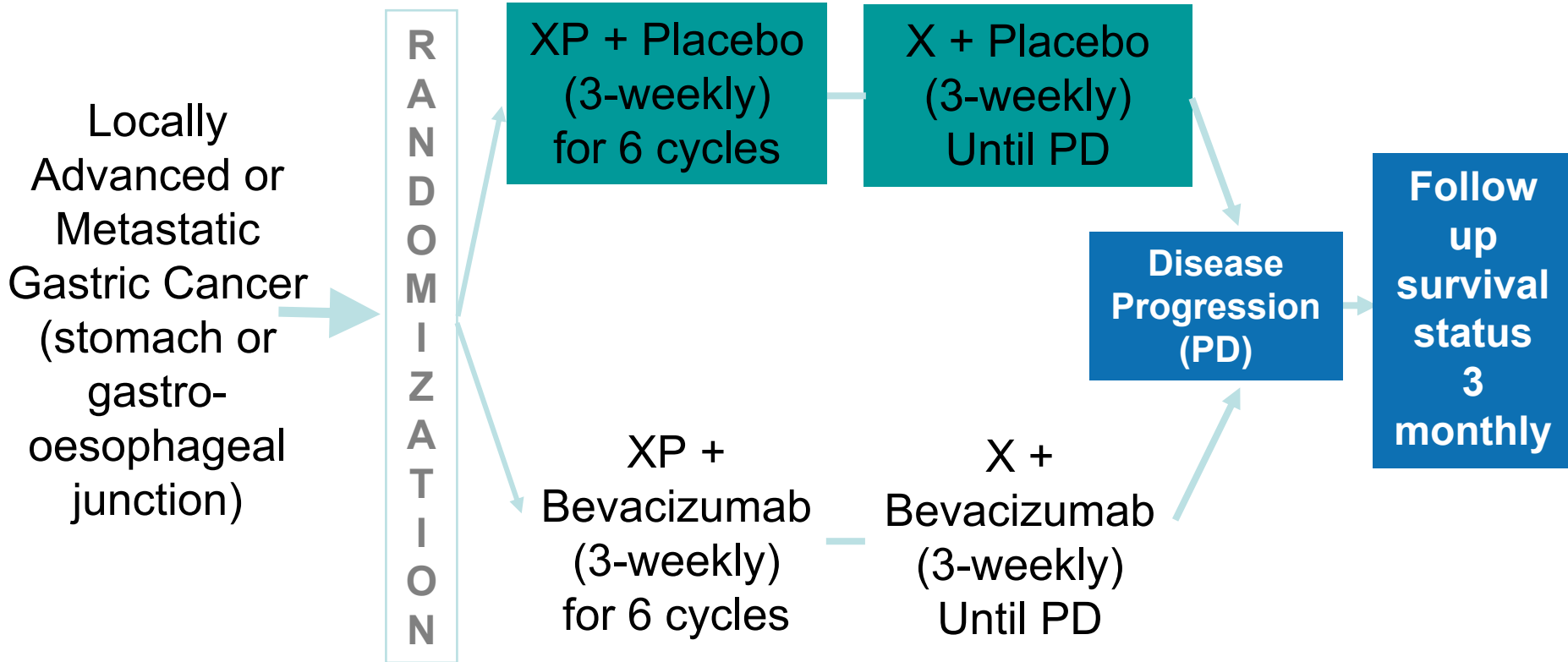
OESO-OUEST

Université de Barcelone

Département de Chirurgie

Anatomopathologie

BO20904: Study Design



XP = Xeloda® + cisplatin

AVAGAST: octobre 2007

