

Chimiothérapie des cancers gastriques

Dr SIDIBE Fatoumata Matokoma

Oncologue médicale

CHU du Point G

fatsi_2@hotmail.com

76 99 96 99

Objectifs

- Connaitre les indications de la chimiothérapie
- Connaitre les différents protocoles

Plan

- Généralités
 - Epidémiologie
 - Démarche diagnostique
 - Classifications
- Chimiothérapie
 - Peri-opératoire
 - Adjuvante
 - 1^{ère} ligne métastatique
 - Association avec thérapies ciblées
 - Association avec Immunothérapie
 - 2^{ème} et 3^{ème} ligne
- Conclusion

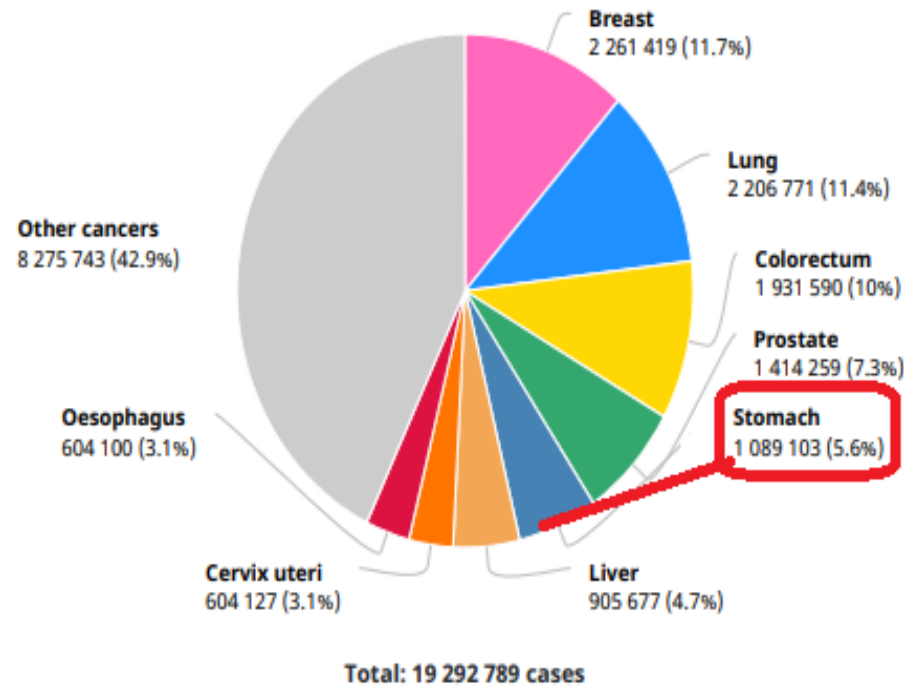
Epidémiologie

All cancers

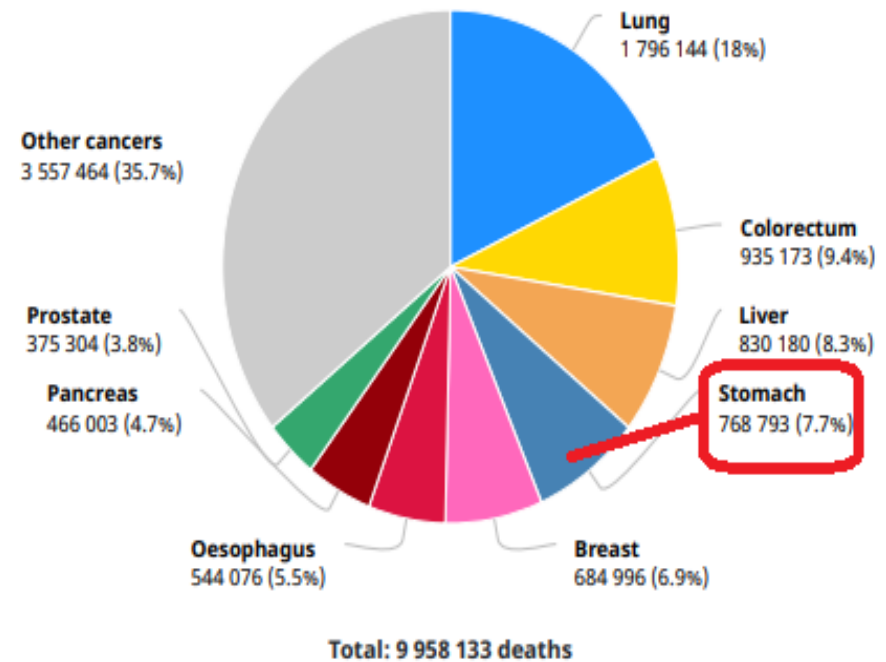
Source: Globocan 2020



Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



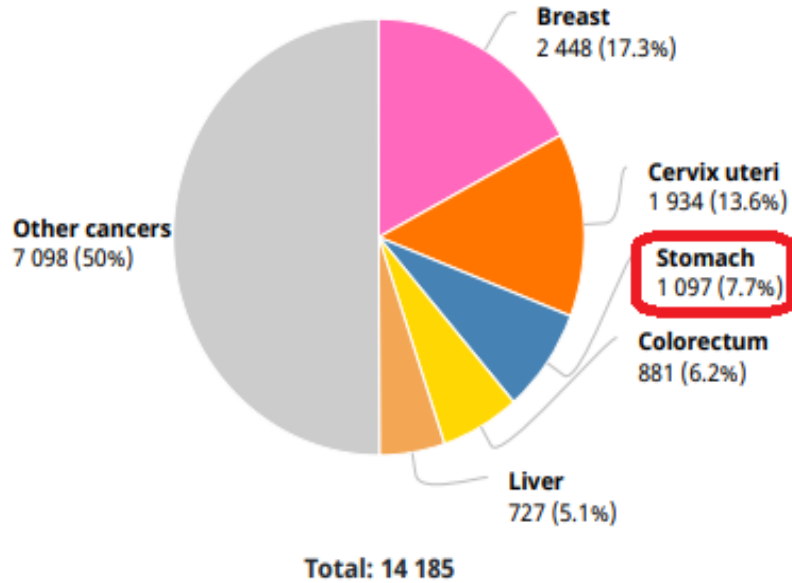
Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



Mali

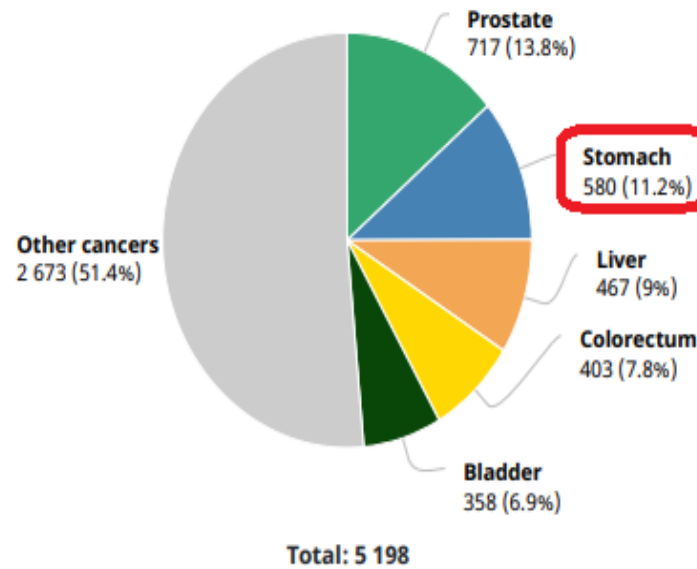
Source: Globocan 2020

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages

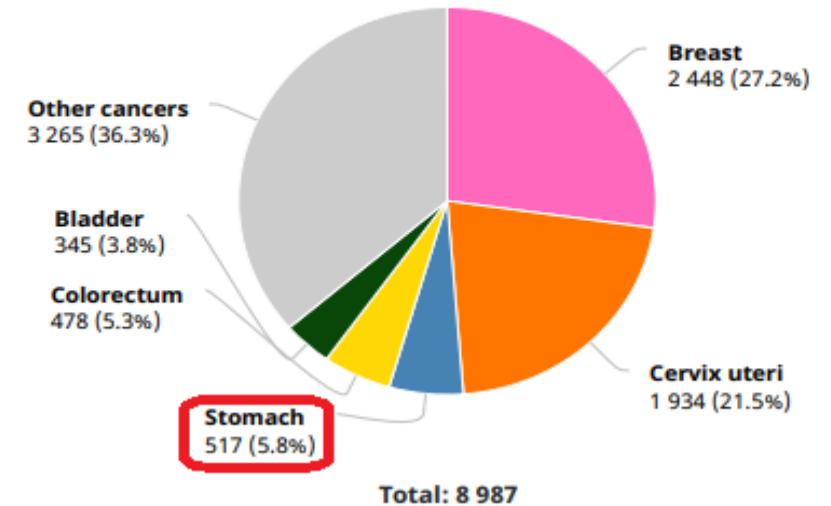


Epidémiologie

Number of new cases in 2020, males, all ages

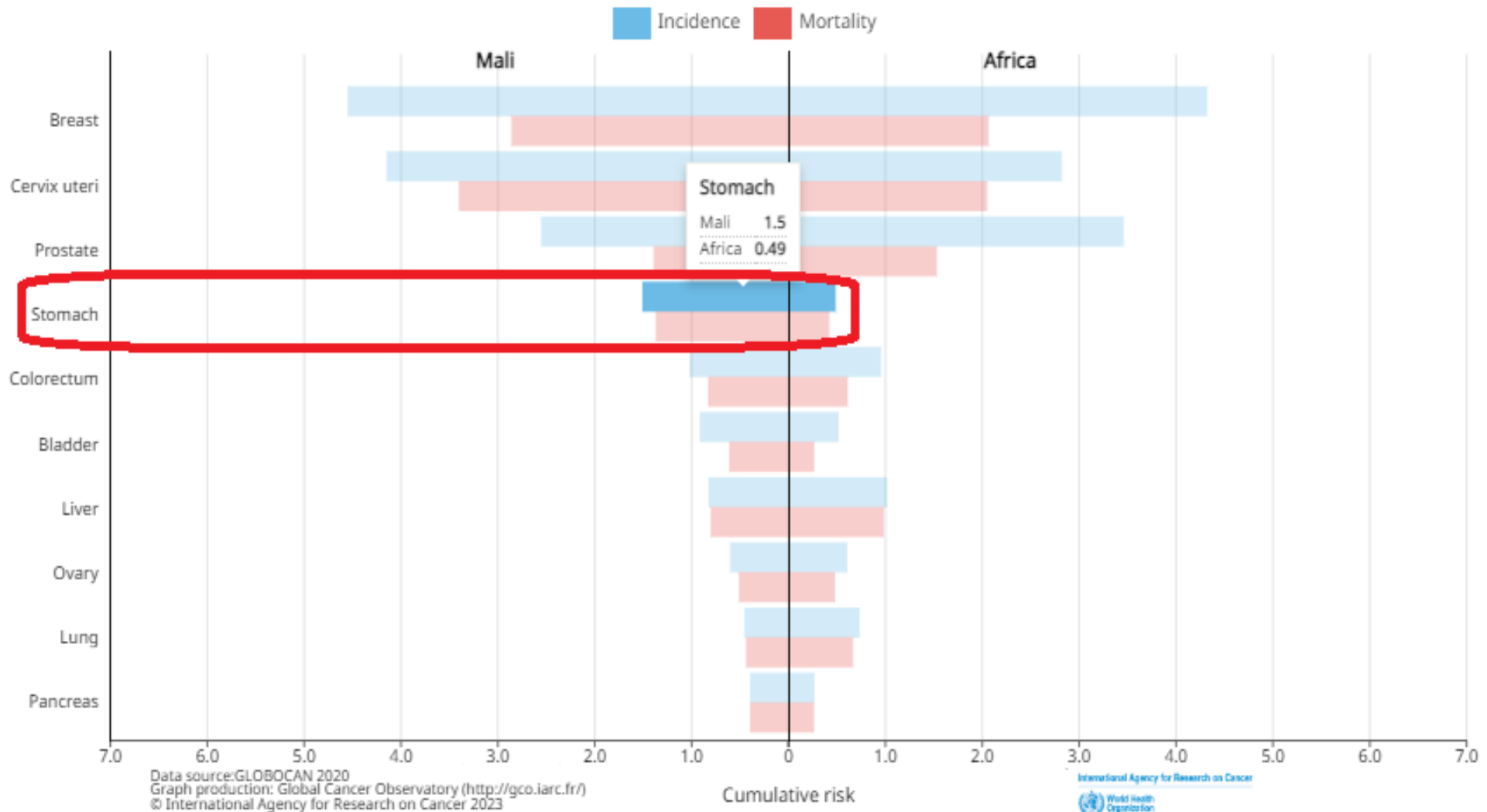


Number of new cases in 2020, females, all ages



Epidémiologie

Estimated cumulative risk of incidence and mortality in 2020, both sexes, ages 0-74 (excl. NMSC)



Epidémiologie

Facteurs de risque

Facteurs modifiables

- Infection
 - *Helicobacter pylori* (son éradication diminue de 50% le risque)
 - EBV
- Tabac et Alcool
- Alimentation riche en sel, pauvre en fruits et légumes
- Obésité

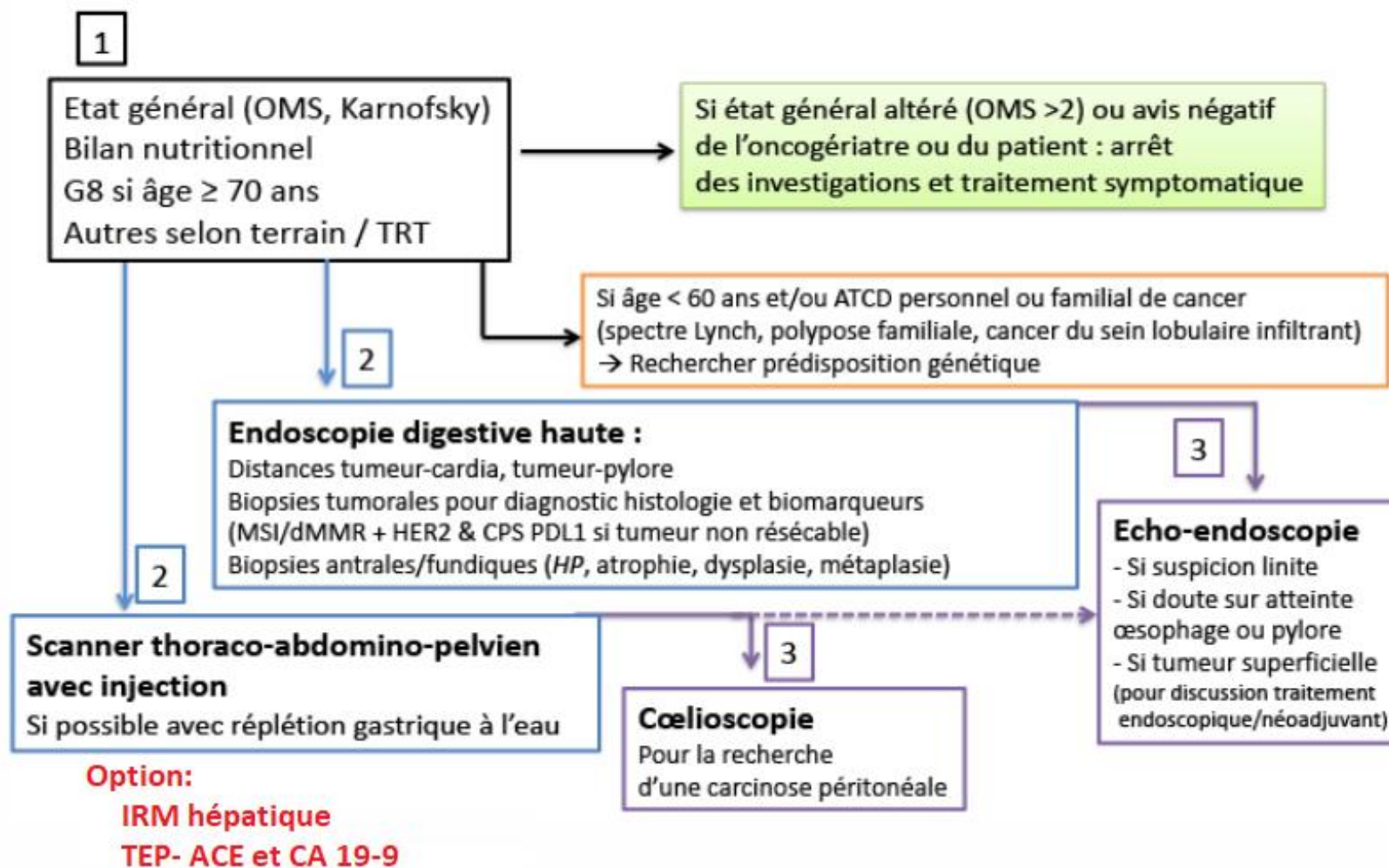
Facteurs non modifiables

- Maladie de Biermer
- ATCD familiaux
- ATCD personnel ancien de gastrectomie partielle (au delà de 10 ans)
- Origine ethnique
- Prédisposition génétique (*Sd de Lynch, mutation du gène CDH1...*)

Démarche diagnostique

Bilan pré-thérapeutique du cancer de l'estomac

Société Nationale Française
de Gastro-Entérologie



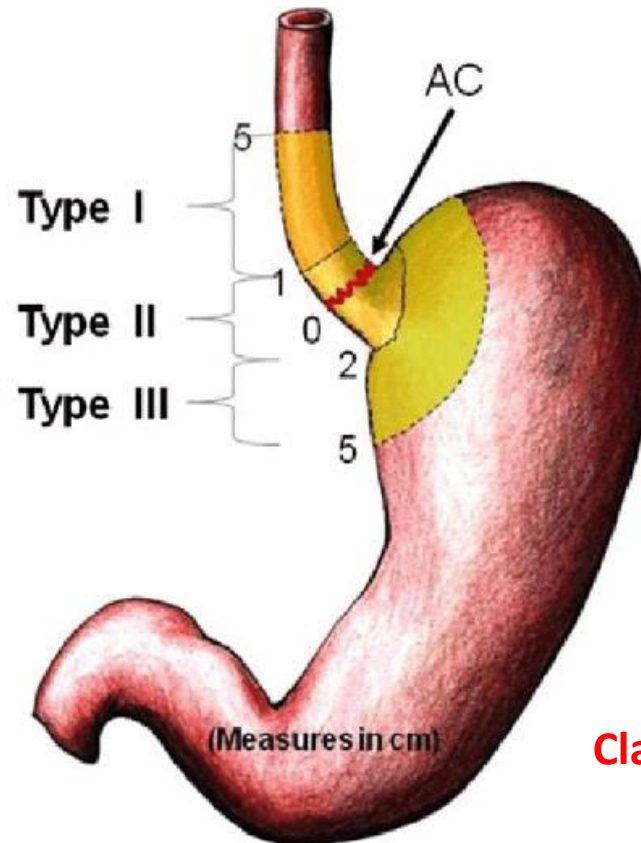
Bilan diagnostique

- Endoscopie digestive haute + biopsies
 - Exploration attentive de toute la muqueuse
 - Atteinte du cardia et du pylore et distance de la Tm par rapport à ces derniers
 - Autres lésions associées, hernie hiatale, œsophage de Barrette pour les lésions de la JOG...
 - 1 à 2 biopsies si lésions superficielles accessibles à la résection endoscopique
 - Sinon 5 à 10 biopsies pour dgc histo et recherche de biomarqueurs à intérêt thérapeutique (**HER 2, PDL-1 CPS, EBV, MSI/dMMR...**)
 - Si suspicion de linite (sensibilité des biopsies standard 50%, Andriulli 1990):
 - Biopsie en puits
 - Macrobiopsie
 - Ponction sous écho-endoscopie
 - Biopsie antrale et fundique à la recherche d'infection à HP

Classifications

Classification anatomique

- Cancer de la Jonction œsogastrique (JOG) et cancers gastriques
- Différents sur le plan anatomique, moléculaire, épidémiologique et thérapeutique spécifique
- Mais les 2 sont classés CIM-10



Drawing showing Siewert classification. AC = anatomical cardia.

-Type I : **adénocarcinome de l'œsophage distal**, centre de la tumeur entre 1 cm et 5 cm au-dessus de la jonction œsogastrique.

-Type II : adénocarcinome à localisation cardiaque moyenne, centre entre 1 cm au-dessus (limite supérieure) et 2 cm (limite inférieure) en-dessous de la jonction œsogastrique. Cette entité correspond aux **adénocarcinomes du cardia vrais**.

-Type III : lésion du cardia à localisation gastrique prédominante dont le centre tumoral est situé **entre 2 cm et 5 cm** au-dessous de la jonction œsogastrique : il s'agit d'un **cancer gastrique sous-cardial**.

Classification anatomique de Siewert

Classification UICC 8^{ème} édition

Tumeur primaire T	
T1	Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)
T1a m1	Absence d'invasion de la lamina propria, dysplasie de haut grade ou carcinome in situ (Tis)
T1a m2	Envahissement la lamina propria
T1a m3	Envahissement de la musculaire muqueuse
T1b sm1	Envahissement de la sous-muqueuse sur moins de 500 microns
T1b sm2	Envahissement de la sous-muqueuse sur plus de 500 microns
T2	Tumeur étendue à la musculuse
T3	Envahissement de la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique, gatro-hépatique ou grand épiploon)
T4	Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents
T4a	Envahissement de la séreuse (péritoine viscéral)
T4b	Envahissement d'un organe ou une structure de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine) L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.

Classification UICC 8^{ème} édition

N (ganglions lymphatiques régionaux)

Nx	Ganglions non évaluables
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)
N1	1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
N2	3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
N3	≥ 7 ganglions régionaux métastatiques N3 a : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques N3b : ≥ 16 ganglions régionaux métastatiques

M (métastase à distance)

M0	Pas de métastase
M1	Métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

Classification UICC 8^{ème} édition

Stade pTNM	T	N	M	Stade pTNM	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0				
Stade IA	T1	N0	M0	Stade IIIA	T2 T3 T4a T4b	N3a N2 N1, N2 N0	M0 M0 M0 M0
Stade IB	T1 T2	N1 N0	M0 M0	Stade IIIB	T1 T2 T3 T4a T4b	N3b N3b N3a N3a N1, N2	M0 M0 M0 M0 M0
Stade IIA	T1 T2 T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0	Stade IIIC	T3 T4a T4b	N3b N3b N3a, N3b	M0 M0 M0
Stade IIB	T1 T2 T3 T4a	N3a N2 N1 N0	M0 M0 M0 M0	Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Classification histologique

Existe plusieurs classifications:

Classification de Lauren

- Intestinal
- Diffus
- Mixte (environ 50% de chaque type)

Classification histologique

Classification OMS 2019 (5^{ème} édition)

Adénocarcinome (90%)

- Tubuleux
- Papillaire
- Mucineux (>50 % mucine extracellulaire)
- A cellules peu cohésives (>50% de cellules peu cohésives, qui peuvent être des cellules en bague à chaton ou des cellules peu cohésives de type NOS (not otherwise specified)
- Mixte (au moins 2 contingents distincts, l'un glandulaire, l'autre à cellules peu cohésives)
- Micropapillaire
- Carcinome avec stroma lymphoïde (médullaire)

Carcinome adéno-squameux

Carcinome hépatoïde, carcinome à différenciation entéroblastique

Carcinome épidermoïde

Carcinome indifférencié

Carcinome neuroendocrine

NB: Tumeurs stromales (GIST), Lymphomes

Degré de différenciation

- G1 : Bien différencié
- G2 : Moyennement différencié
- G3 : Peu différencié
- Gx : pas évaluable
- Non applicable

Chimiothérapie

Molécules de chimiothérapie cytotoxique

- **Fluoropyrimidines (FP): drogues majeures**
 - 5 Fluorouracile (5 Fu, F)
 - Capecitabine (Xeloda*)
- **Sels de platine (P)**
 - Cisplatine (C)
 - Oxaliplatine (Ox, O)
- **Taxanes**
 - Docetaxel (D)
 - Paclitaxel (T)
- **Anthracyclines**
 - Epirubicine (E)
- **Inhibiteurs de topoisomérase I**
 - Irinotecan (Iri)
- **Tegafur (S1)**

Molécules de chimiothérapie cytotoxique

- Avant utilisation **Fluoropyrimidines**
- Recommandations ANSM Février 2018, HAS et INCa Décembre 2018
 - Recherche d'un déficit en Dihydropyrimidinase (DPD) par phénotypage (dosage de l'uracilémie)
 - Si ≥ 150 ng/ml: déficit complet \rightarrow contre indication 5 Fu et Capecitabine
 - 16-150 ng/ml: déficit partiel \rightarrow adaptation des doses
 - < 16 ng/ml: absence de déficit
 - Option: génotypage du gène DPYD si phénotype DPD (uracilémie) anormal

Chimiothérapie des formes localisées de cancer gastrique

- Chimiothérapie péri-opératoire
- Chimiothérapie adjuvante
- Chimio-radiothérapie adjuvante
- Chimiothérapie peropératoire (CHIP)

Chimiothérapie péri-opératoire

Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone
for Resectable Gastroesophageal Cancer

David Cunningham, M.D., William H. Allum, M.D., Sally P. Stenning, M.Sc., Jeremy N. Thompson, M.Chir.,
Cornelis J.H. Van de Velde, M.D., Ph.D., Marianne Nicolson, M.D., J. Howard Scarffe, M.D., Fiona J. Lofts, Ph.D.,
Stephen J. Falk, M.D., Timothy J. Iveson, M.D., David B. Smith, M.D., Ruth E. Langley, M.D., Ph.D.,
Monica Verma, M.Sc., Simon Weeden, M.Sc., and Yu Jo Chua, M.B., B.S., for the MAGIC Trial Participants*

Essai UK phase III Magic

- 3 cures d'ECF en pré-op – chir- 3 post-op versus chir seule
- 250 versus 253 patients
- Age médian 62 ans
- PS: 0-1
- Stade II-III résécable
- Objectif primaire: SG

Table 3. Surgical and Pathological Results.

Variable	Perioperative-Chemotherapy Group (N = 250)	Surgery Group (N = 253)
	<i>number of patients/total number (percent)</i>	
Extent of resection according to surgeon		
Curative	169/244 (69.3)	166/250 (66.4)
Palliative	44/244 (18.0)	70/250 (28.0)
Opinion not specified	16/244 (6.6)	8/250 (3.2)
No surgery	15/244 (6.1)	6/250 (2.4)
Surgical status unknown	6/250 (2.4)	3/253 (1.2)
Operation performed*		
Esophagogastrectomy	58/219 (26.5)	52/238 (21.8)
D1 distal resection	19/219 (8.7)	30/238 (12.6)
D1 total resection	20/219 (9.1)	20/238 (8.4)
D2 distal resection	32/219 (14.6)	24/238 (10.1)
D2 total resection	61/219 (27.9)	72/238 (30.3)
Nonresectional surgery	29/219 (13.2)	40/238 (16.8)
Unknown	10/229 (4.4)	6/244 (2.5)
Pathology reports		
Tumor stage (all patients)		
T1	27/172 (15.7)	16/193 (8.3)
T2	62/172 (36.0)	55/193 (28.5)
T3	75/172 (43.6)	106/193 (54.9)
T4	8/172 (4.7)	16/193 (8.3)
Nodal status (patients with gastric cancer)		
N0	42/135 (31.1)	42/156 (26.9)
N1 (<7 nodes involved)	72/135 (53.3)	68/156 (43.6)
N2 (7–14 nodes involved)	19/135 (14.1)	34/156 (21.8)
N3 (>14 nodes involved)	2/135 (1.5)	12/156 (7.7)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

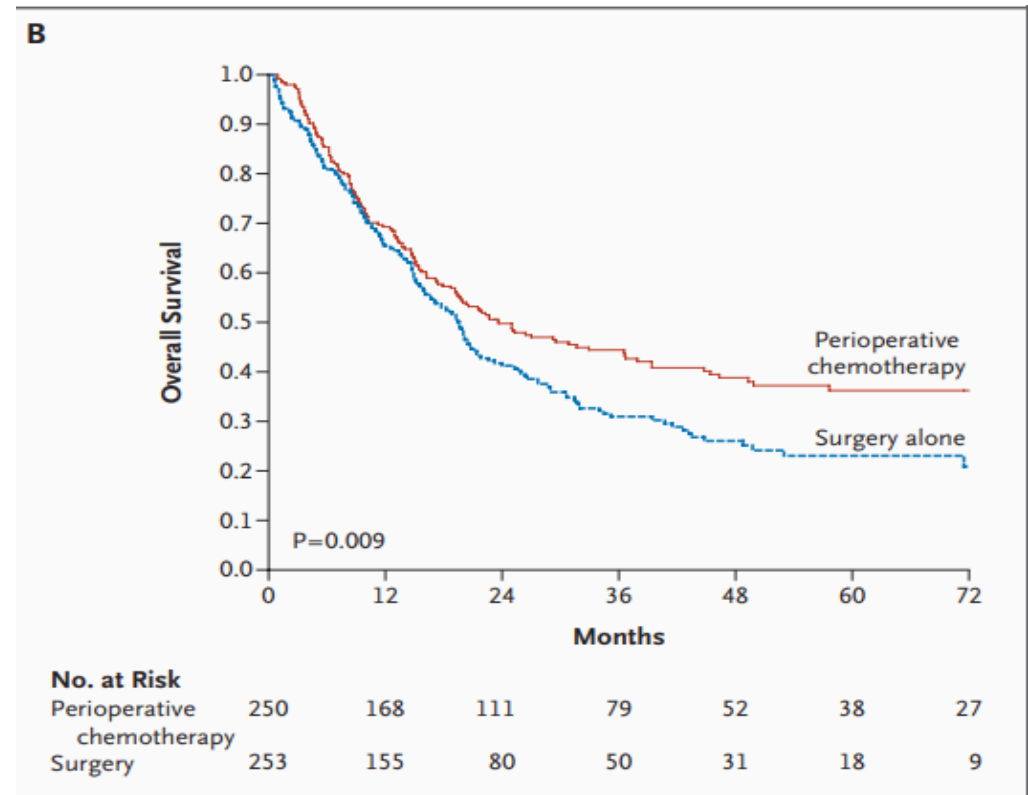
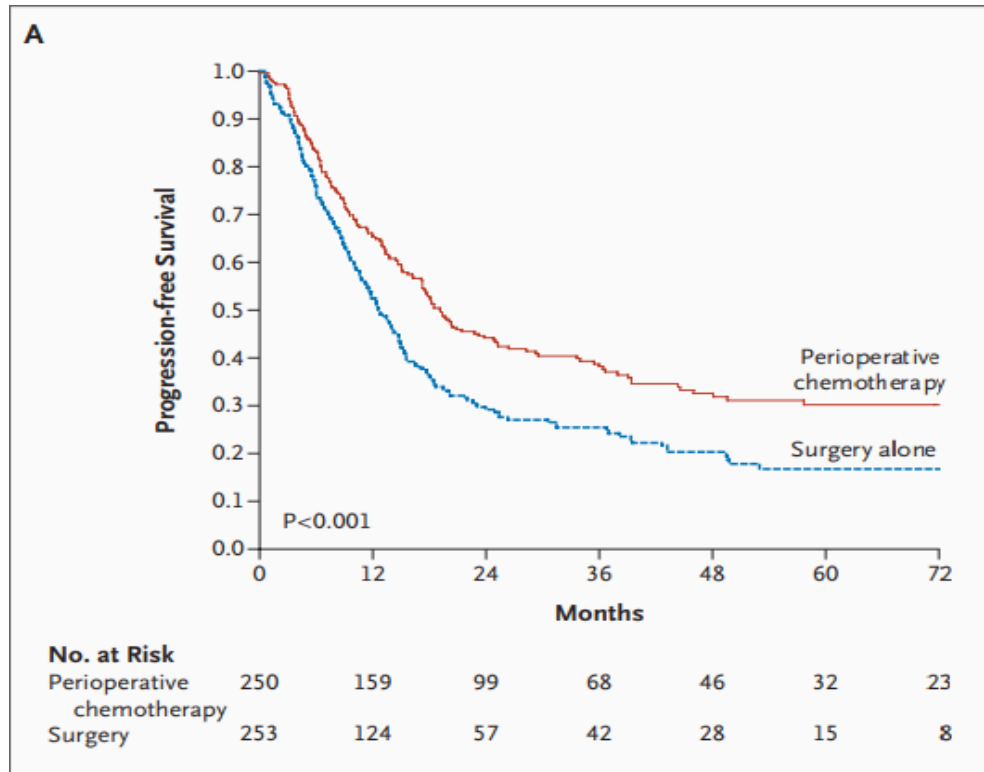
ESTABLISHED IN 1812

JULY 6, 2006

VOL. 355 NO. 1

Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer

David Cunningham, M.D., William H. Allum, M.D., Sally P. Stenning, M.Sc., Jeremy N. Thompson, M.Chir.,
Cornelis J.H. Van de Velde, M.D., Ph.D., Marianne Nicolson, M.D., J. Howard Scarffe, M.D., Fiona J. Lofts, Ph.D.,
Stephen J. Falk, M.D., Timothy J. Iveson, M.D., David B. Smith, M.D., Ruth E. Langley, M.D., Ph.D.,
Monica Verma, M.Sc., Simon Weedon, M.Sc., and Yu Jo Chua, M.B., B.S., for the MAGIC Trial Participants*



Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial

Marc Ychou, Valérie Boige, Jean-Pierre Pignon, Thierry Conroy, Olivier Bouché, Gilles Lebreton, Muriel Ducourtieux, Laurent Bedenne, Jean-Michel Fabre, Bernard Saint-Aubert, Jean Genève, Philippe Lasser, and Philippe Rougier

Essai Ph III français

- Epirubicine non indispensable
- 2 – 3 cures de CF + chir + 3 à 4 cures versus chir seule
- 113 versus 111 patients
- Age médian 63 ans
- PS: 0-1
- Objectif primaire: SG

Table 3. Surgical and Pathologic Results

Parameter	CS Group (n = 109)		S Group (n = 110)		P*
	No.	%	No.	%	
Time from random assignment to surgery, days					
Median	78		13		< .001
Range	14-131		1-112		
Type of surgery					.47†
No resection	7	6	11	10	
Transthoracic esophagectomy	43	40	44	40	
Transhiatal esophagectomy	10	9	10	9	
Extended gastrectomy	9	8	4	4	
Total gastrectomy	23	21	26	23	
Distal gastrectomy	15	14	14	13	
Other	1	1	1	1	
Unknown	1	1			
Extent of resection					.004‡
No resection	7	6	11	10	
R0	95	87	81	74	
R1	4	4	6	5	
R2	2	2	11	10	
Rx	1	1	1	1	
Postoperative morbidity	28	25.7	21	19.1	.24
Postoperative mortality	5	4.6	5	4.5	.76
Pathology reports	98		85		
Tumor stage					.17§
T0	3	3	0		
T1, T2	38	39	27	32	
T3, T4	57	58	58	68	
Nodal status					.054 (.066)
N0	32	33	17	20	
N+	66	67	68	80	
Metastasis status					0.08 (.051)
M0	97	99	79	93	
M+	1	1	6	7	
Median No. of nodes removed	19		19		
Range	1-49		2-82		.56

Abbreviations: CS, perioperative chemotherapy and surgery; S, surgery; Rx, resection status unknown.

* χ^2 test.

†Comparison of resection v no resection.

‡Comparison of R0 v the other type of resection.

§Comparison of T0-T2 v T3-4.

||Fisher test

Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial

Marc Ychou, Valérie Boige, Jean-Pierre Pignon, Thierry Conroy, Olivier Bouché, Gilles Lebreton, Muriel Ducourtieux, Laurent Bedenne, Jean-Michel Fabre, Bernard Saint-Aubert, Jean Genève, Philippe Lasser, and Philippe Rougier

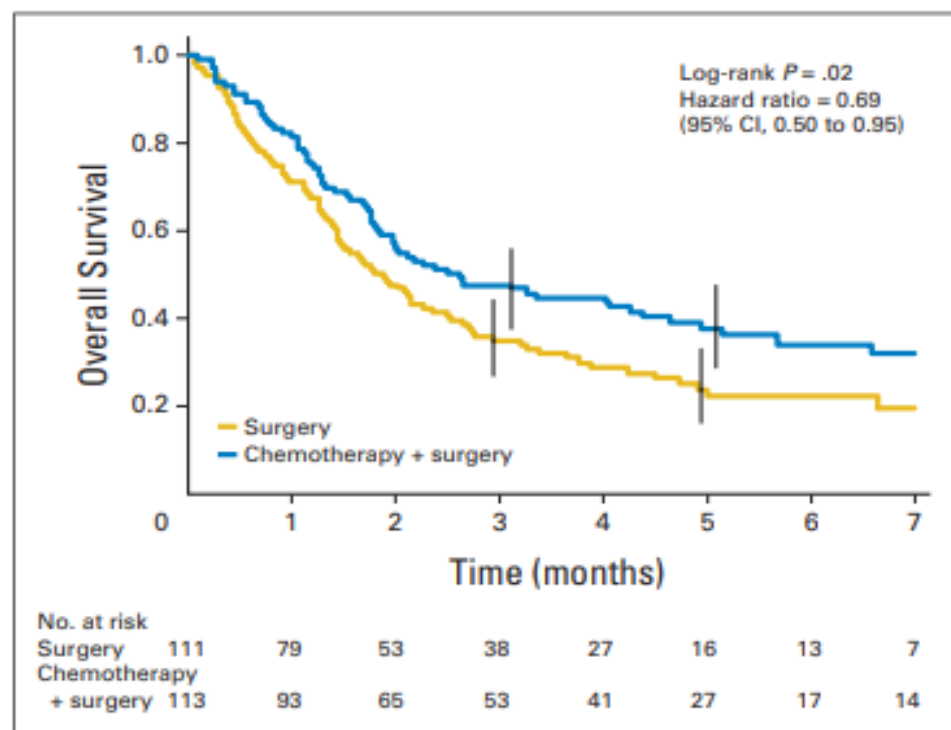


Fig 2. Kaplan-Meier curve showing overall survival from date of random assignment.

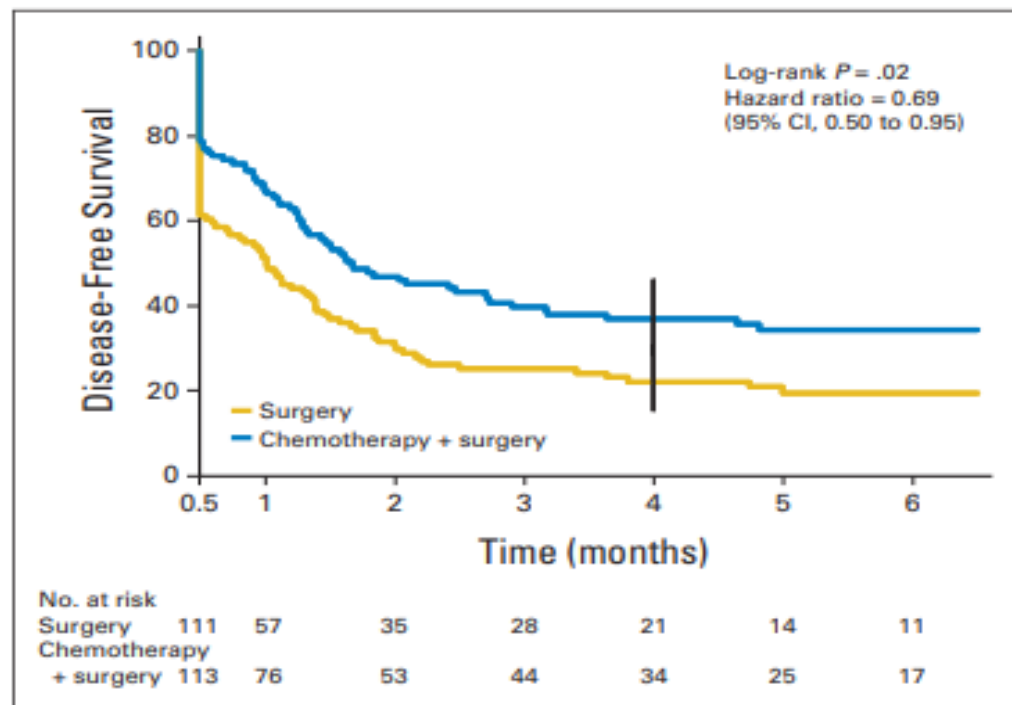


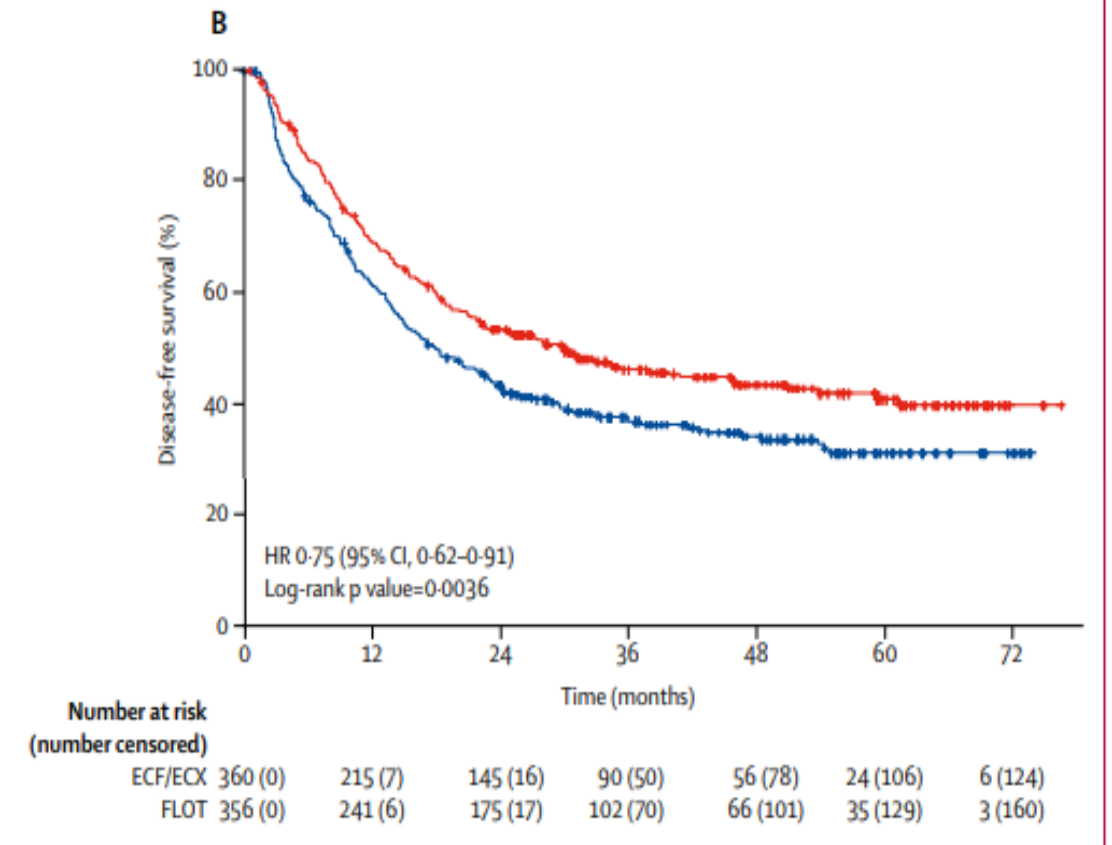
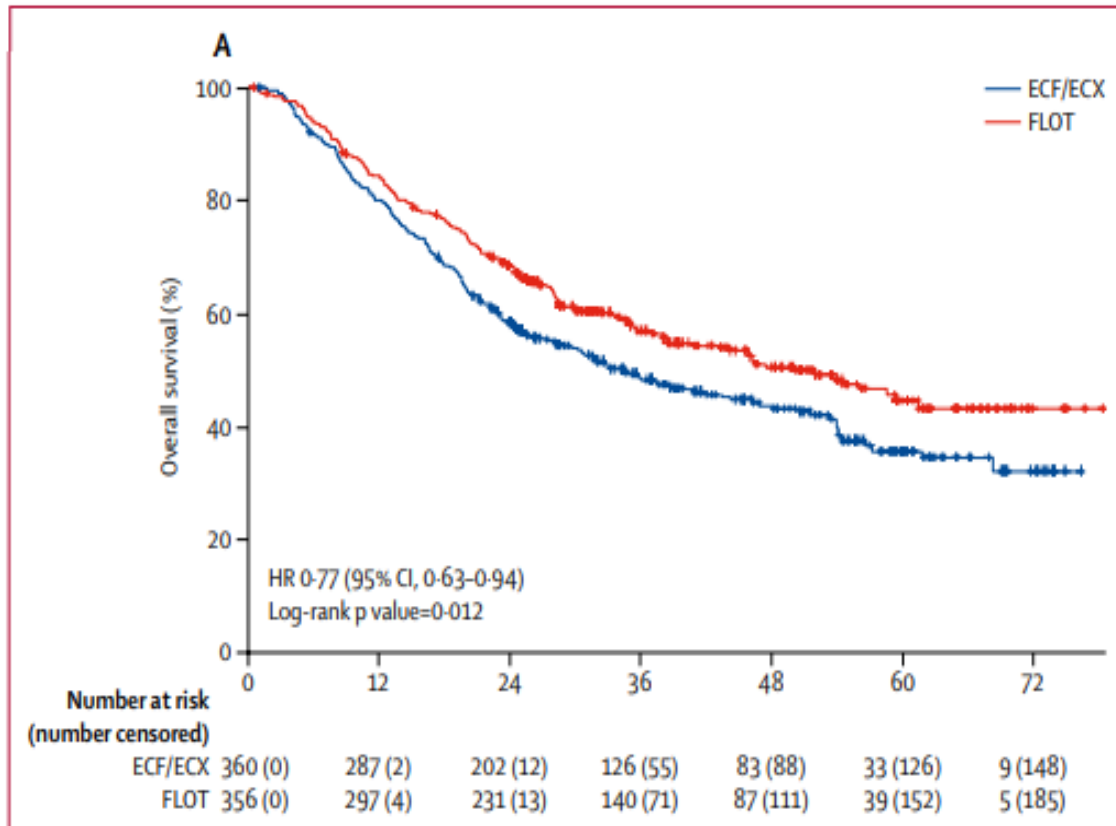
Fig 3. Kaplan-Meier curve showing disease-free survival from landmark time of 6 months after the date of random assignment.

Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus
leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or
capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally
advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction
adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial

Salah-Eddin Al-Batran, Nils Homann, Claudia Pauligk, Thorsten O Goetze, Johannes Meiler, Stefan Kasper, Hans-Georg Kopp, Frank Mayer, Georg Martin Haag, Kim Luley, Udo Lindig, Wolff Schmiegel, Michael Pohl, Jan Stoehlmacher, Gunnar Folprecht, Stephan Probst, Nicole Prasnika, Wolfgang Fischbach, Rolf Mahlberg, Jörg Trojan, Michael Koenigsmann, Uwe M Martens, Peter Thuss-Patience, Matthias Egger, Andreas Block, Volker Heinemann, Gerald Illerhaus, Markus Moehler, Michael Schenk, Frank Kullmann, Dirk M Behringer, Michael Heike, Daniel Pink, Christian Teschendorf, Carmen Löhr, Helga Bernhard, Gunter Schuch, Volker Rethwisch, Ludwig Fischer von Weikersthal, Jörg T Hartmann, Michael Kneba, Severin Daum, Karsten Schulmann, Jörg Weniger, Sebastian Belle, Timo Gaiser, Fuat S Oduncu, Martina Güntner, Wael Hozaeel, Alexander Reichart, Elke Jäger, Thomas Kraus, Stefan Mönig, Wolf O Bechstein, Martin Schuler, Harald Schmalenberg, Ralf D Hofheinz*, on behalf of the FLOT4-AIO Investigators†*

- **Essai Ph II-III allemand**
- 4 FLOT pré et Post-op vs 3 cures pré et post-op d'ECF/ECX
- 716 patients (356 vs 360) inclus
- \geq cT2 et ou N+, M0, résécable
- OP: SG (50 vs 35 Mois)

Essai FLOT4



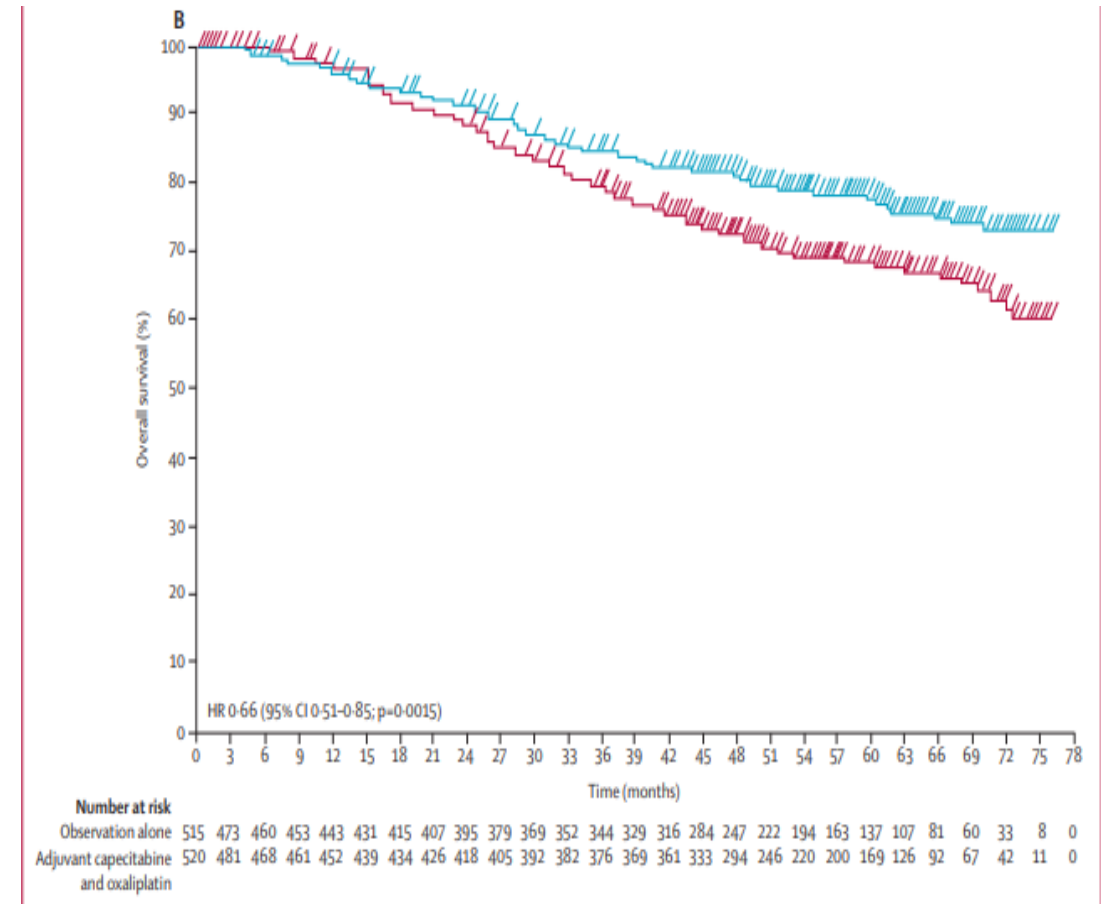
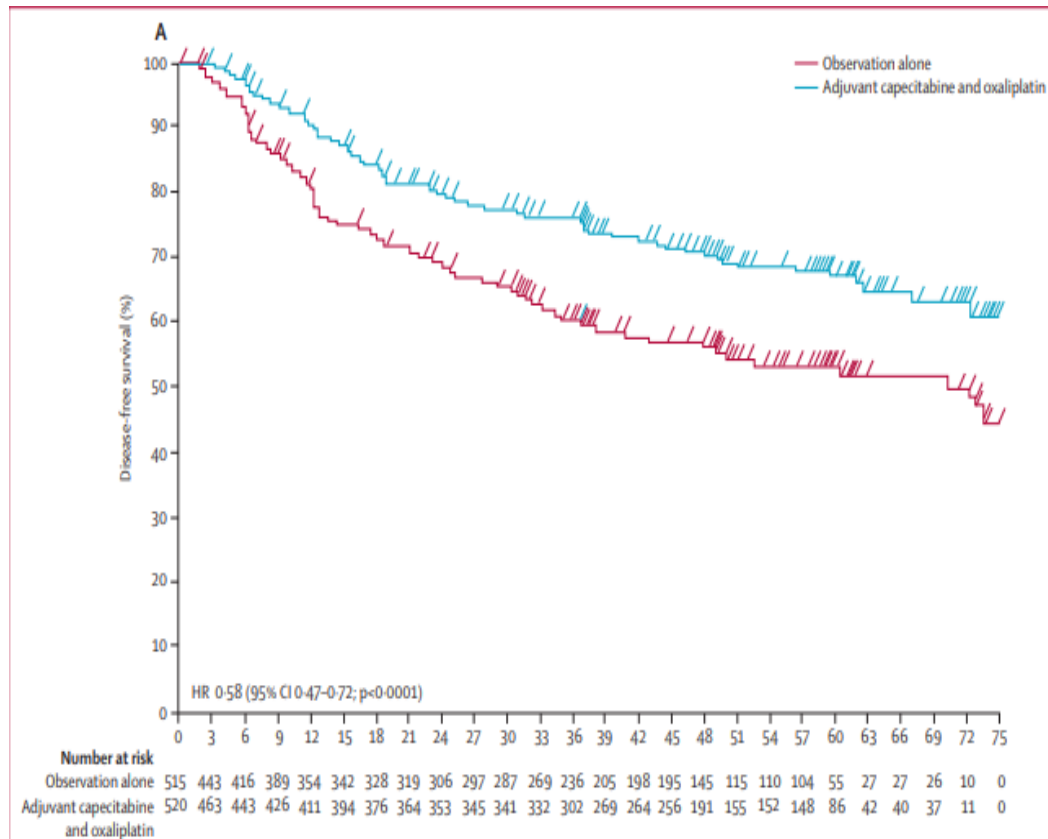
Chimiothérapie post-opératoire (adjuvante)

Pour les Tm opérées sans chimio pré-op (néoadj)

- Bénéfice prouvé surtout dans les études asiatiques
-
- La méta-analyse des données individuelles de 3 838 patients inclus dans 17 études montre un bénéfice de la chimiothérapie post-opératoire à base de fluoropyrimidines (HR 0,82 IC 95% : 0,76-0,90, $p < 0,001$) (Gastric Group 2010)
- Deux essais randomisés asiatiques de phase III ayant comparé respectivement une chimiothérapie adjuvante par 06 mois XELOX (Noh 2014) et S1 (Sakuramoto 2007) versus surveillance simple montrant un bénéfice significatif en survie globale pour des tumeurs de stades II-III (>pT2 et/ou N+).
- NB: la chimio adjuvante est moins tolérée que la néoadj qui →
downstaging tumoral

Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial

Sung Hoon Noh*, Sook Ryun Park, Han-Kwang Yang, Hyun Cheol Chung, Ik-Joo Chung, Sang-Woon Kim, Hyung-Ho Kim, Jin-Hyuk Choi, Hoon-Kyo Kim, Wansik Yu, Jong Inn Lee, Dong Bok Shin, Jiafu Ji, Jen-Shi Chen, Yunni Lim, Stella Ha, Yung-Jue Bang*, on behalf of the CLASSIC trial investigators†



Chimio-radiothérapie

Chimio-radiothérapie

- En pré-op: évaluée en phase III que pour les Tm JOG, non efficace pour les Tm gastriques (Stahl 2009)
- En post-op:
 - Étude MacDonald 2001 a prouvé son efficacité chez les patients non prétraités, mais beaucoup de critiques
 - Etude Ph III CRITICS négative (Chimio adj = chimio-radio)
 - Essai ARTIST et ARTIST II: négatifs
 - Pas de recommandation standard, à discuter
 - si absence de chimio pré-op et curage ganglionnaire insuffisant: <D2
 - Si chir non optimale (R1)

Chimiothérapie peropératoire

- Chimiothérapie Hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) peropératoire: non recommandée,
- Des études sont en cours (GASTRICHIP PRODIGE 26)

Chimiothérapie des formes avancées

Chimiothérapie des formes avancées

- **Formes avancées**= cancer localement avancé non résecable et cancer métastatique
- Très mauvais pronostic avec une survie sous chimio < 1 an
- Chimio > soins de support (SS)
- Polychimio > Monochimio
- L'ajout de thérapies ciblées ou Immunothérapie à la chimio améliore la survie
- Trichimiothérapie
- Bichimiothérapie
- Chimiothérapie + thérapie ciblée
- Chimiothérapie + Immunothérapie

Tri-chimiothérapie

- Initialement standard historique avec le protocole ECF (Epirubicine, Cisplatine et 5Fu) (Webb 1997, Waters 99)
- Pourtant l'intérêt des anthracyclines n'a jamais été prouvé
- Etude chinoise Ph III EXELOX (Zhu 2022) → Xelox (Xeloda/Oxaliplatine) = EOX (Epirubicine/Oxaliplatine/Xeloda) avec meilleure tolérance ()
- DCF (Docetaxel Cisplatine et 5 Fu) a été validée mais également **toxique** (Van Cutsem 2006)
 - Des schémas de 2 semaines à faible dose ou le switch de Cisplatine par Oxaliplatine mieux tolérés



**Peu de bénéfice
pour + e toxicité**

Bi-chimiothérapie

- A base de fluoropyrimidines
 - 5 Fu ou Capecitabine (Xeloda) + Sels de platine (cisplatine ou Oxaliplatine) (Cunningham 2008, Al Batran 2008a)
 - 5 Fu ou Capecitabine + irinotecan si contrindication aux sels de platine (FOLFIRI ou XELIRI) (Guimbaud 2014)



Bi-chimiothérapie

Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study

Rosine Guimbaud, Christophe Louvet, Pauline Ries, Marc Ychou, Emilie Maillard, Thierry André, Jean-Marc Gornet, Thomas Aparicio, Suzanne Nguyen, Ahmed Azzedine, Pierre-Luc Etienne, Eveline Boucher, Christine Rebischung, Pascal Hammel, Philippe Rougier, Laurent Bedenne, and Olivier Bouché

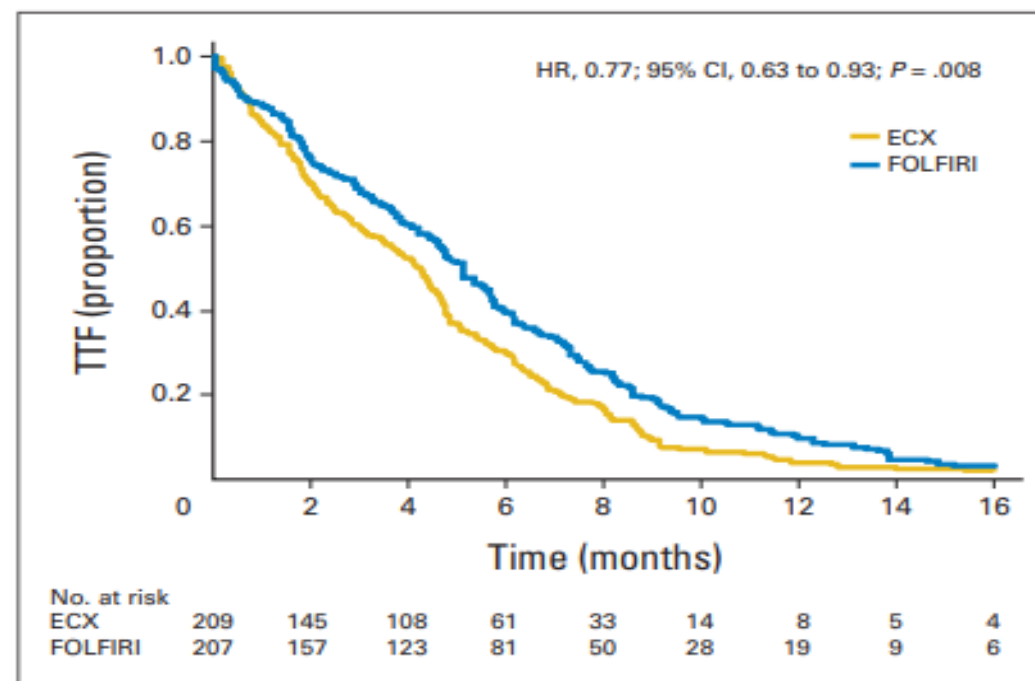


Fig 2. Time-to-treatment failure (TTF) according to treatment arm (Kaplan-Meier estimation). ECX arm: epirubicin, cisplatin, and capecitabine as the first-line treatment; FOLFIRI arm: irinotecan, leucovorin, fluorouracil bolus, and continuous infusion as the first-line treatment. HR, hazard ratio.

Bi-chimiothérapie

Gimbaud 2014

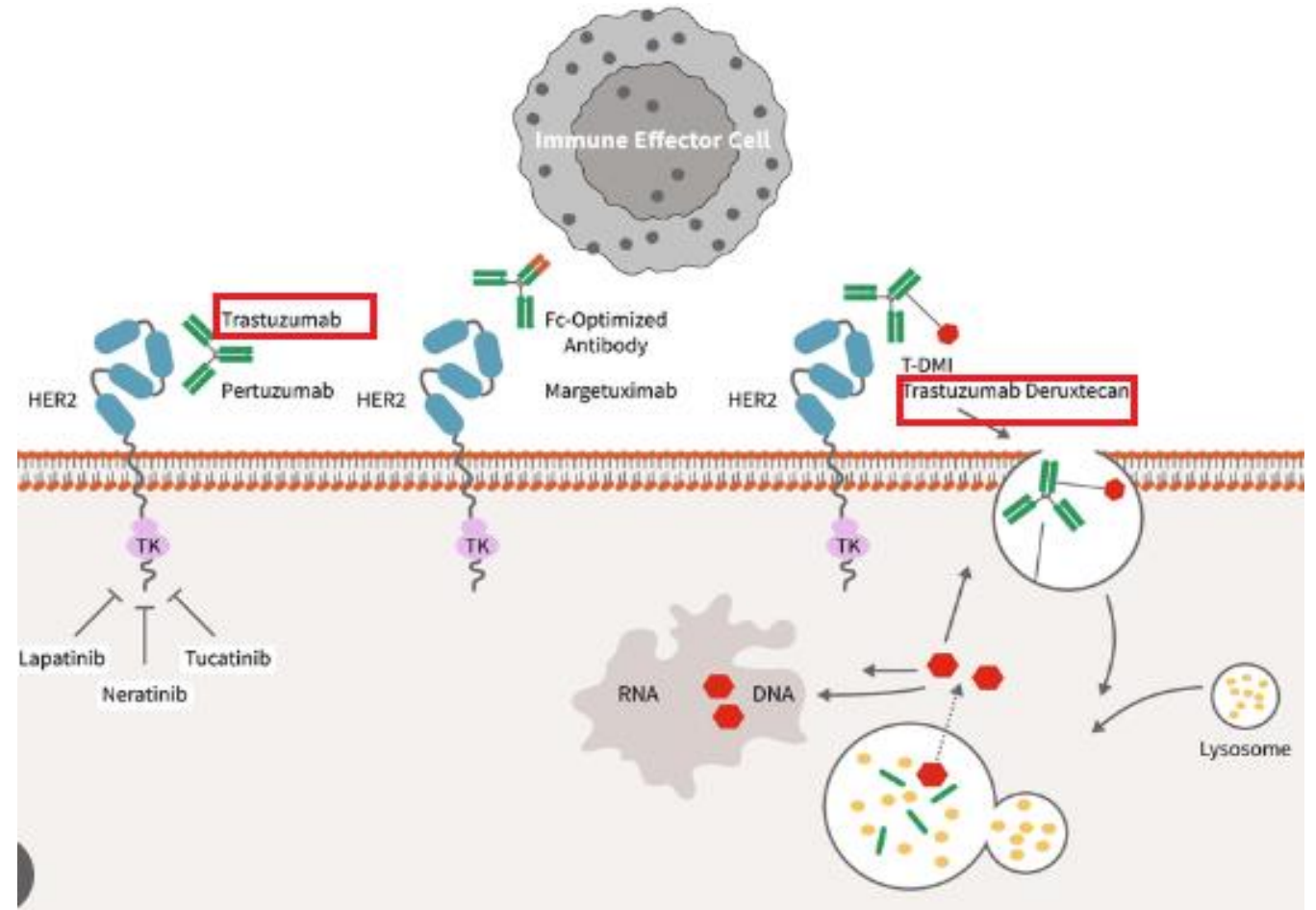
Table 3. Maximum Severity Grade for Toxicities

Toxicity and Grade	ECX Arm		FOLFIRI Arm		<i>P</i> *
	No.	%	No.	%	
First-line	200		203		
Nonhematologic					.81
Grade 0 to 2	85	42.5	90	44.3	
Grade 3 to 4	107	53.5	108	53.2	
Missing	8	4.0	5	2.5	
Hematologic					< .001
Grade 0 to 2	60	30.0	120	59.1	
Grade 3 to 4	129	64.5	78	38.4	
Missing	11	5.5	5	2.5	
Overall					< .001
Grade 0 to 2	25	12.5	58	28.6	
Grade 3 to 4	167	83.5	140	69.0	
Missing	11	5.5	5	2.5	
Second-line	101		81		
Nonhematologic					.39
Grade 0 to 2	50	49.5	36	44.4	
Grade 3 to 4	47	46.5	44	54.3	
Missing	4	4.0	1	1.2	
Hematologic					.89
Grade 0 to 2	53	52.5	44	54.3	
Grade 3 to 4	44	43.6	35	43.2	
Missing	4	4.00	1	1.2	
Overall					.73
Grade 0 to 2	29	28.7	22	27.2	
Grade 3 to 4	68	67.3	58	71.6	
Missing	4	4.00	1	1.2	

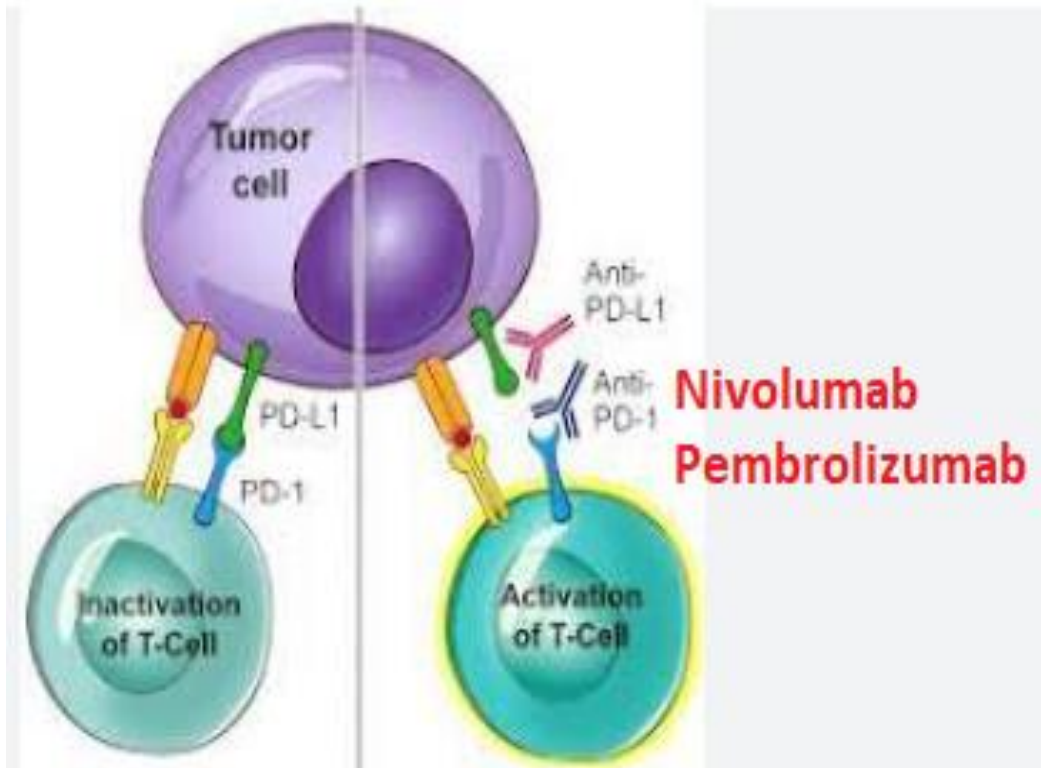
Abbreviations: ECX, epirubicin, cisplatin, and capecitabine; FOLFIRI, fluorouracil, leucovorin, and irinotecan.
**P* value from χ^2 test.

Chimiothérapie + thérapies ciblées

- Pour les tumeurs sur-exprimant HER2
 - IHC: 3+ ou 2+ avc FISH amplifié)
- **Anti Her2 en 1^{ère} ligne (Trastuzumab)**
- Etude TOGA → 5 Fu ou Xeloda/Cisplat + Trastuzumab > Chimio en terme de SG (13,8 mois vs 11,1)
- En 2^{ème} ligne ADC (**Trastuzumab-Deruxtecan**)
 - Essai phase II DESTINY GASTRIC-01



Chimiothérapie + Immunothérapie



Etude Keynote 811 → Chimio+ Trastu+ Pembrolizumab améliore le tx de réponse objective

- Etude checkmate 649: chimio + Nivolumab (anti PD1) améliore la SG et SSP pour les Tm CPS ≥ 5
- 2 autres études asiatiques (ATTRACTiOn-4 et ORIENT 16) confirment l'intérêt de l'ajout des anti PD1

Chimiothérapie au delà de la 1^{ère} ligne

- Peu d'études et peu d'Evidence Base Medicine
- Monothérapie ou bithérapie selon l'EG

Chimiothérapie de 2^{ème} ligne métastatique

- Taxane (Ford 2014) ou Irinotecan (Thus Patience 2011) > aux soins de support
- Taxane + Ramucirumab (anti VGFR2) (Essai Rainbow) > Taxane seul
- Ramucirumab seul (Essai REGARD) > soins de support
- Pembrolizumab monothérapie ou poursuite de Trastu + chimio: non efficace

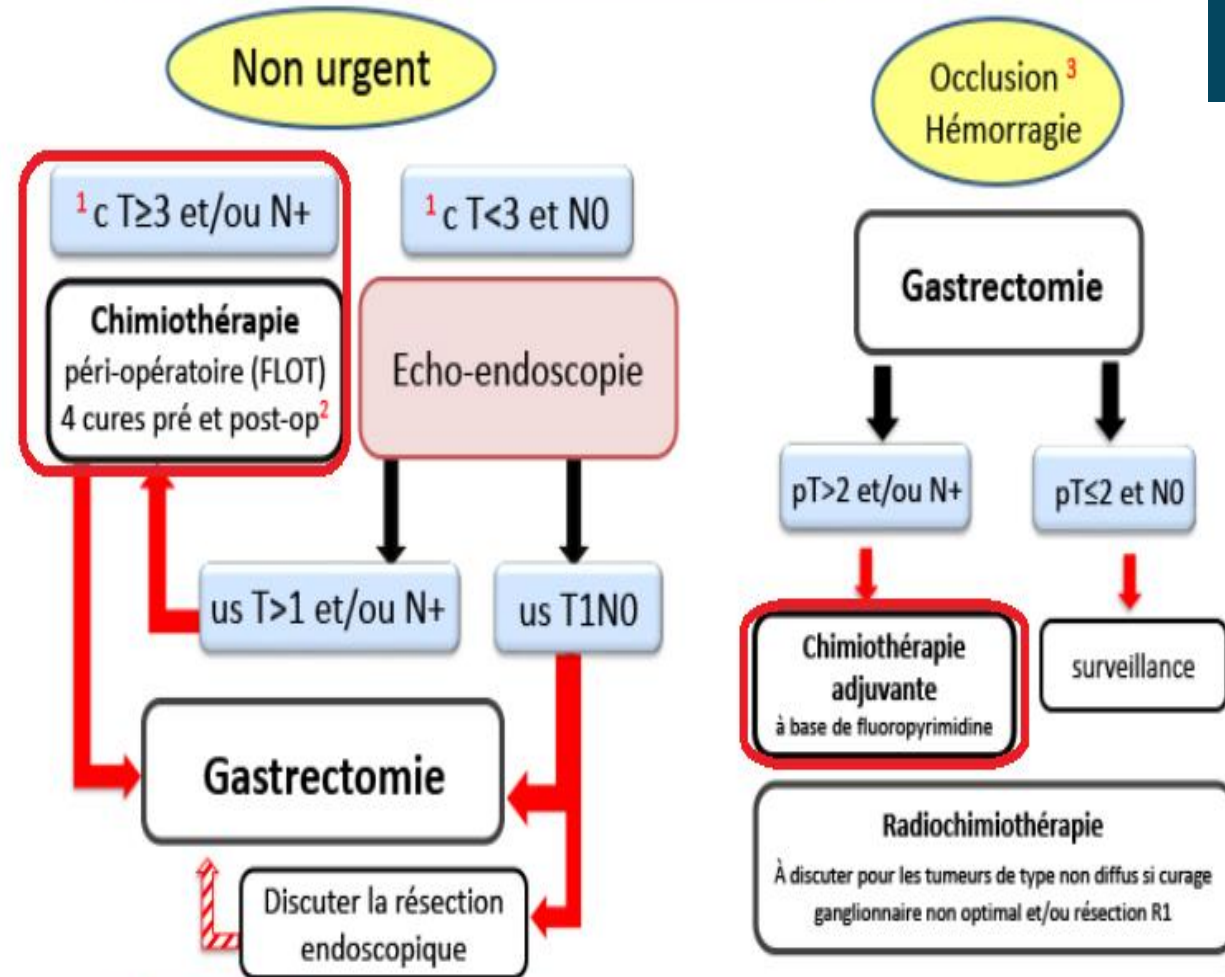
Chimiothérapie de 3^{ème} ligne

- TAS 102 (Lonsurf*), chimio orale > SS (SG 5,7 vs 3,6 mois) (Etude TAGS)
- Taxane ou irinotecan si non utilisé antérieurement (pas d'essai randomisé)
- Trastuzumab-Deruxtecan pour les Tm Her 2 +++ > Taxanes ou Irinotecan (Essai phase II DESTINY GASTRIC-01)

Indications thérapeutiques

Traitement de l'adénocarcinome gastrique localisé

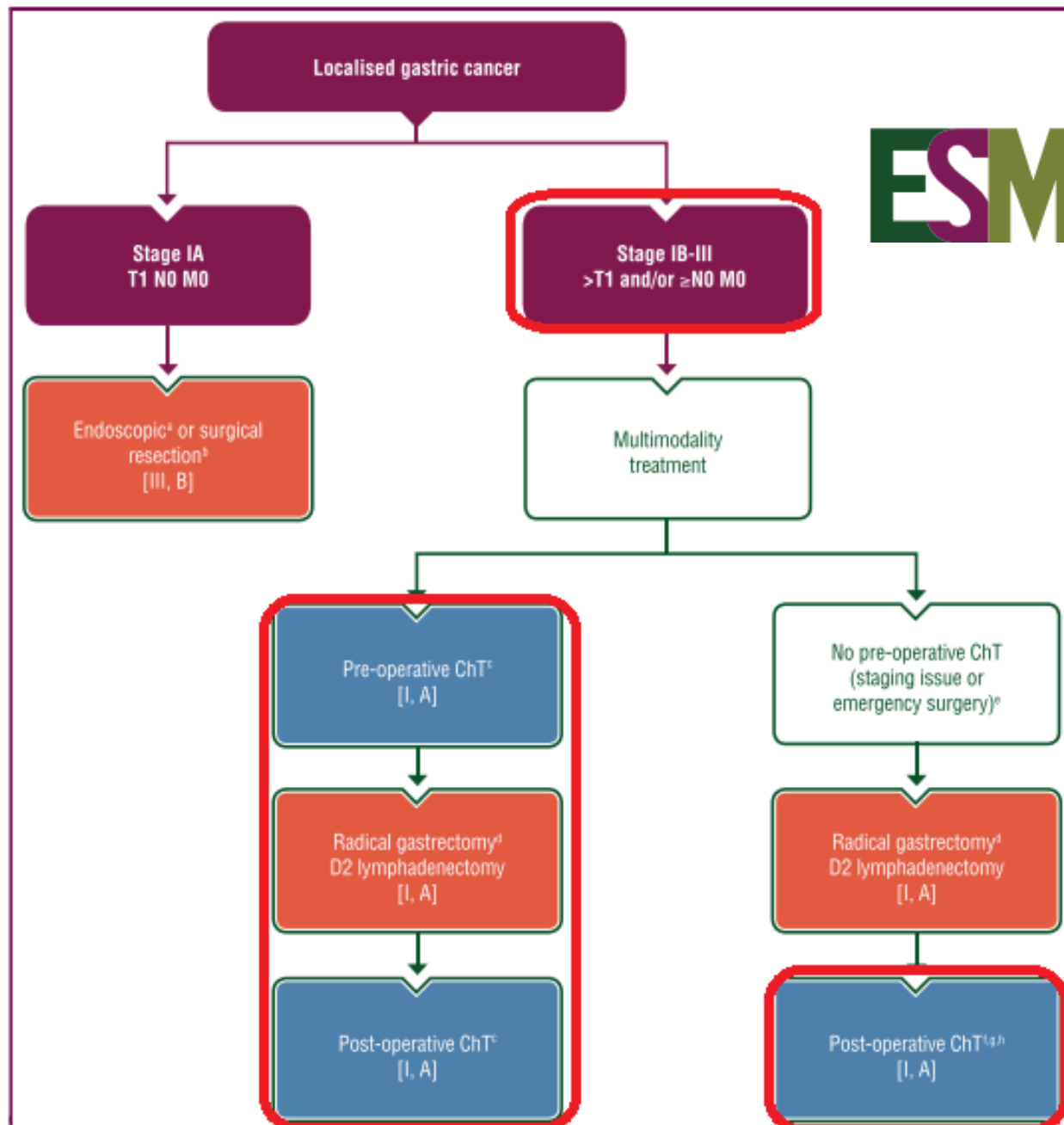
- Discussion RCP indispensable
- Chimio péri-op pour tout stade > IA ($\geq T2$ et ou N+) quelque soit le type histo avec FLOT (grade A)
- Si gastrectomie 1^{ère}, 06 mois de chimio adj avec XELOX ou FOLFOX (Grade B)



1. cT et cN estimés sur le scanner

2. Pour les tumeurs dMMR/MSI : proposer un traitement par immunothérapie à la place de la chimiothérapie

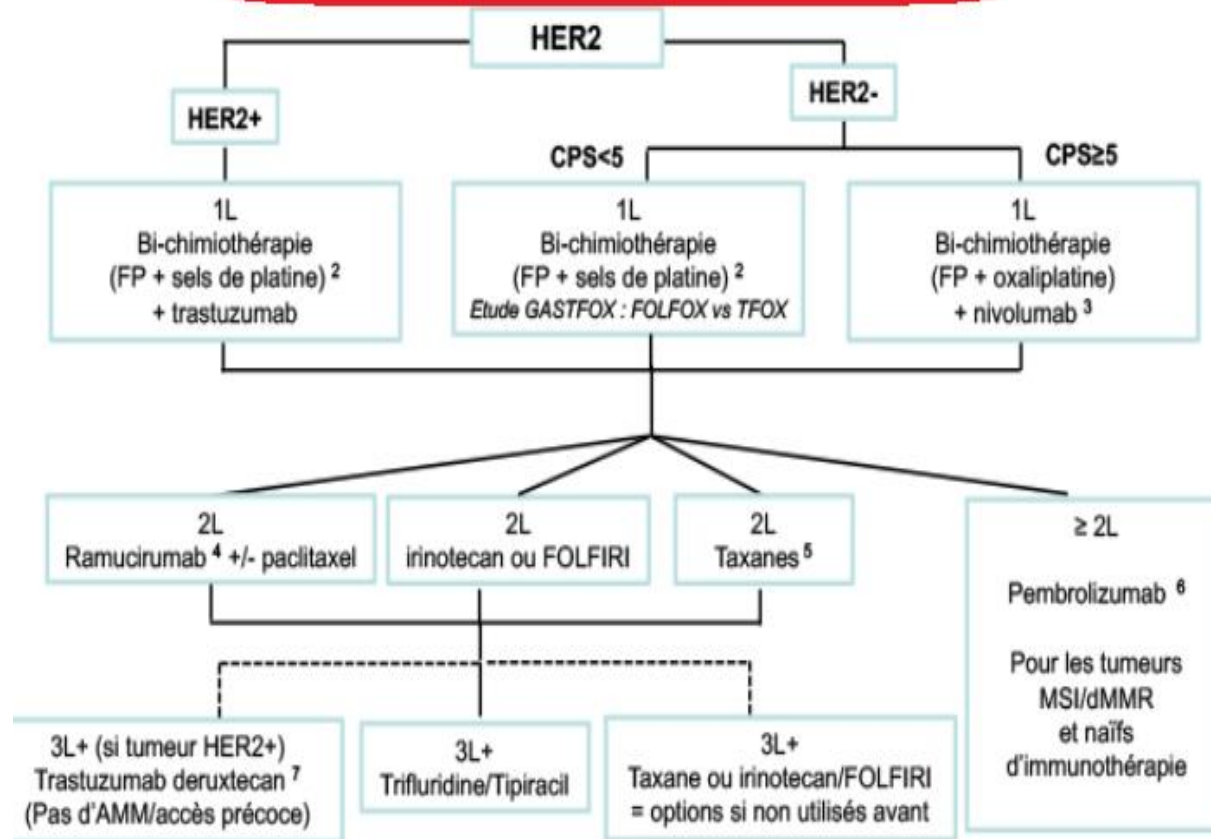
3. Discuter un traitement alternatif par endoscopie



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Traitement des formes avancées du cancer gastrique ¹

Biomarqueurs indispensables : HER2, PDL1 CPS, MMR



1. En cas de maladie oligo-métastatique résécable: discuter chirurgie si maladie bien contrôlée après chimiothérapie (étude SURGIGAST)
2. FP, fluoropyrimidine (5FU ou xeloda) + sels de platine (cisplatine ou oxaliplatine)
3. Nivolumab : ce médicament a une AMM avec accès précoce octroyé par l'HAS en février 2022
4. Ramucirumab : ce médicament a une AMM mais n'est pas remboursé en France
5. Taxanes : paclitaxel ou docetaxel
6. Pembrolizumab : ce médicament a AMM pour les tumeurs MSI/dMMR à partir de L2 mais pas de remboursement en France
7. Trastuzumab-deruxtecan : Pas d'AMM mais accès précoce octroyé par l'HAS en juillet 2022

Advanced/metastatic unresectable gastric cancer



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

1st-line treatment

Platinum–fluoropyrimidine doublet ChT^a
[I, A]

HER2+^b

PD-L1+^c

Addition of trastuzumab
[I, A; MCBS 3; ESCAT I-A]^{d,e}

Addition of nivolumab^f
[I, A; MCBS 4]^d

Radical resection to be considered
in highly selected cases^{g,h}

Advanced/metastatic unresectable gastric cancer



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

2nd-line treatment

No contraindications for
ChT or antiangiogenic tx

Ramucirumab–paclitaxel
[I, A; MCBS 2]^a

Contraindications
for ChT

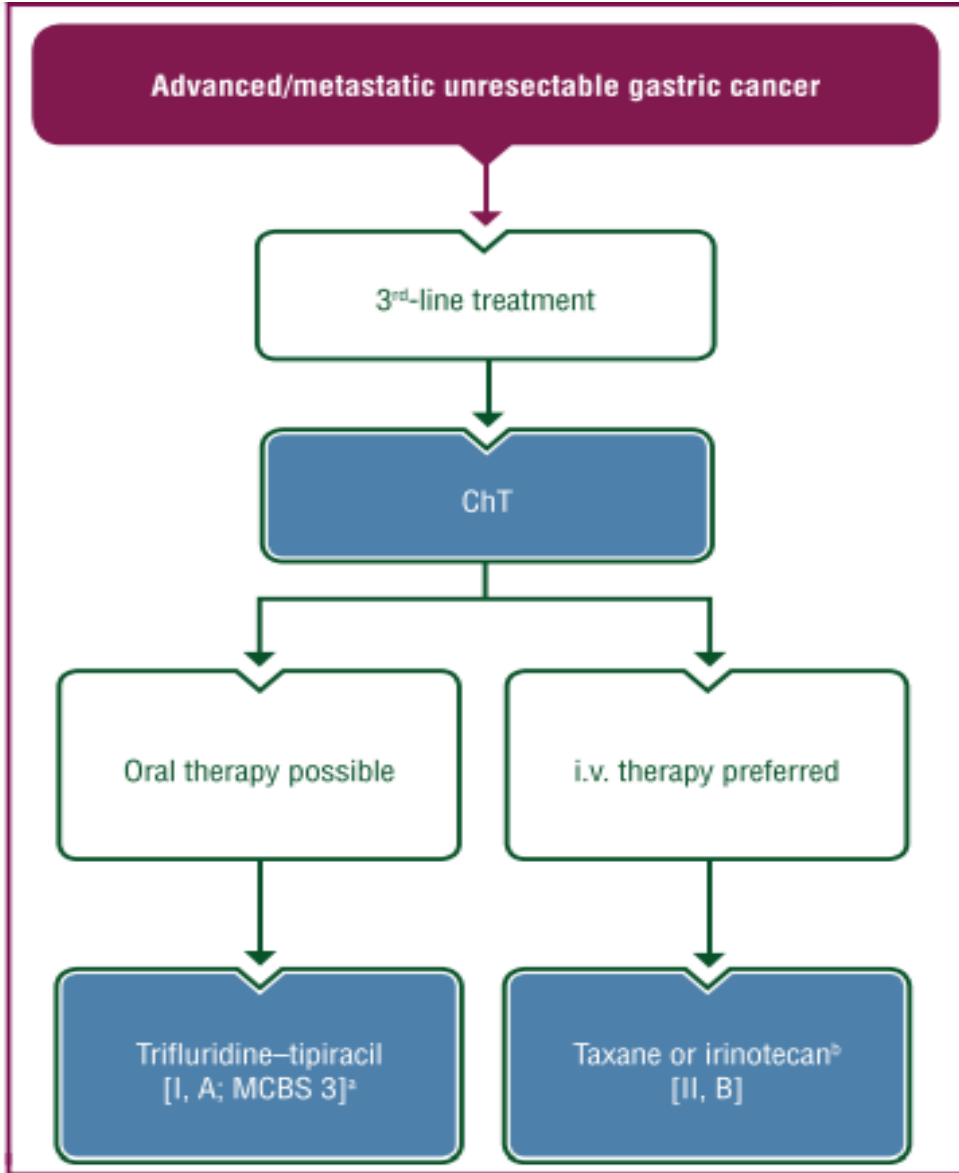
Ramucirumab monotherapy
[I, B; MCBS 1]^a

Contraindications for
antiangiogenic tx

Taxane or irinotecan
[I, A]

MSI-H/dMMR

Pembrolizumab monotherapy
[II, A; MCBS 3; ESCAT I-B]^{a,b}



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Problématique du Mali

- Diagnostic au stade avancé (A Togo, 2012)
- Gastrectomie en 1^{ère} intention le plus souvent
- Rupture fréquente des cytotoxiques, Coût élevé
- Thérapies ciblées et immunothérapie indisponibles
- Pronostic très sombre
- Privilégier les méthodes préventives (Eradication HP, promotion d'un mode de vie sain...)

Conclusion

- Le cancer gastrique reste très fréquent malgré les progrès
- Un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate → une meilleure survie
- Les protocoles de chimiothérapie sont bien établis, avec des effets secondaires connus et gérables

Merci pour votre attention

