

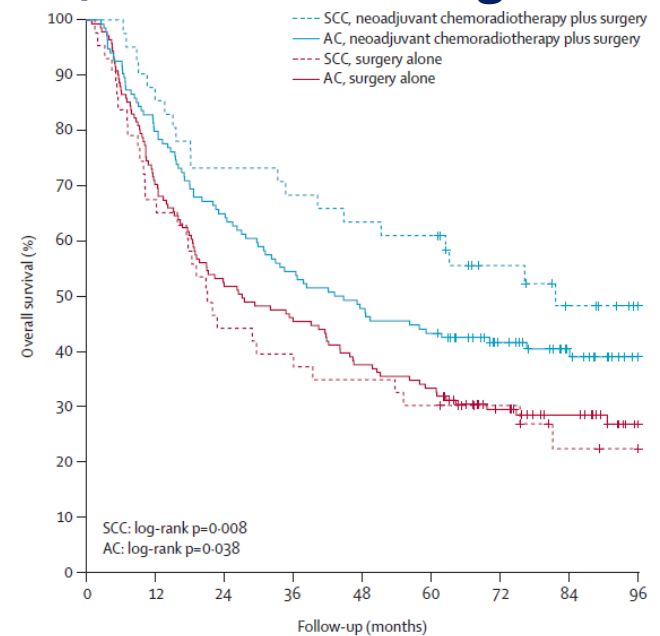
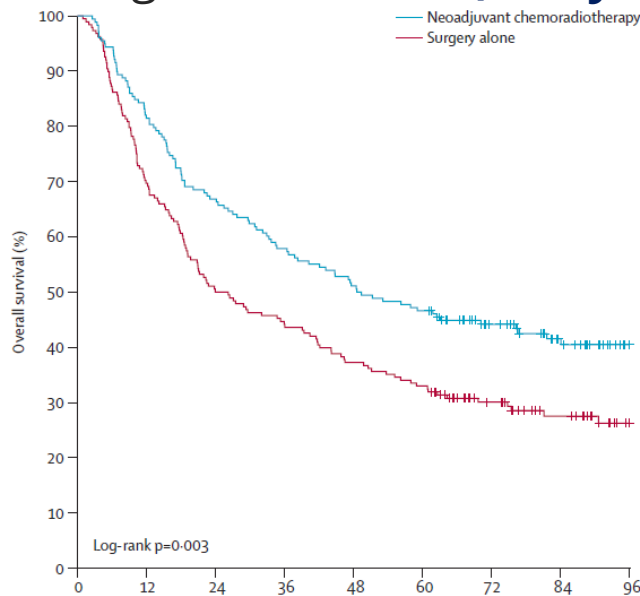
Traitement médical des adénocarcinomes oesogastriques localisés

Dr Romain Cohen
Service d'oncologie médicale, hôpital Saint-Antoine
INSERM UMRS938, équipe « instabilité des microsatellites et cancer »
SIRIC CURAMUS
Sorbonne Université

Radiochimiothérapie néoadjuvante

■ Essai CROSS

- ▶ 365 patients avec cancer résécable
 - ▶ **75% d'adénocarcinomes ; 22% de jonction oesogastrique**
 - ▶ Majorité de tumeurs de stades avancés (84% cT3, 65% cN1)
 - ▶ Chirurgie versus **RCT (41 Gy, carbo/taxol) suivie de chirurgie**



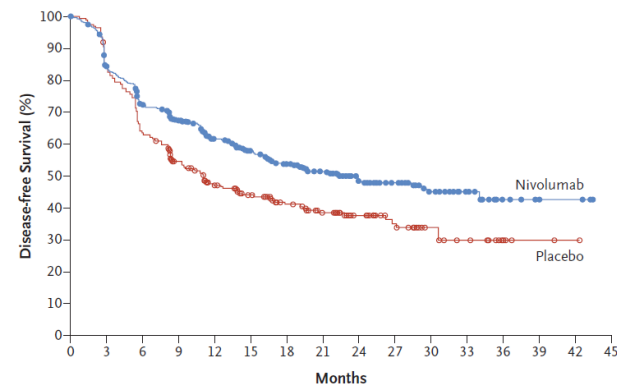
RCT > chir > +/- immunothérapie

■ adjuvante :

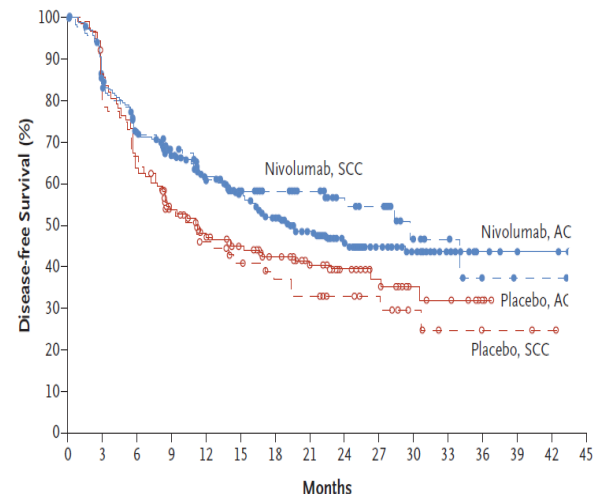
- ▶ ADK ou CE de l'œsophage ou de la JOG : 40% de JOG, 71% d'ADK
- ▶ **Nivolumab adjuvant, 1 an, en cas de résidu tumoral** sur la pièce opératoire après RCC néoadjuvante
- ▶ Amélioration de survie sans récurrence, **indépendamment du score CPS PDL1**
- ▶ **Pas de donnée de survie globale**

AC	Nivolumab (n = 376)	Placebo (n = 187)
Median DFS, mo	19,4	11.0
(95% CI)	(15,9-29,4)	(8,3-16,8)
HR (96.4% CI)	0,75 (0.59-0.96)	

SCC	Nivolumab (n = 155)	Placebo (n = 75)
Median DFS, mo	29,7	11.0
(95% CI)	(14,4-NE)	(7,6-17,8)
HR (96.4% CI)	0,61 (0,42-0,88)	



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
Placebo	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab, AC	376	305	257	219	178	151	125	99	65	45	32	16	6	3	2	0
Nivolumab, SCC	155	124	106	87	71	61	56	48	27	23	9	6	2	1	1	0
Placebo, AC	187	156	114	92	68	57	47	37	26	18	11	9	3	0	0	0
Placebo, SCC	75	58	49	34	28	23	18	16	12	10	6	3	2	2	1	0

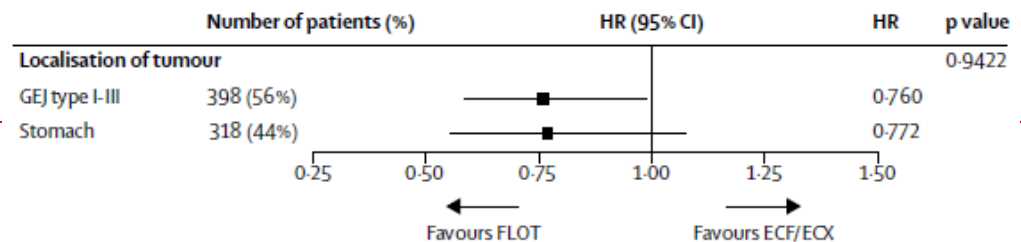
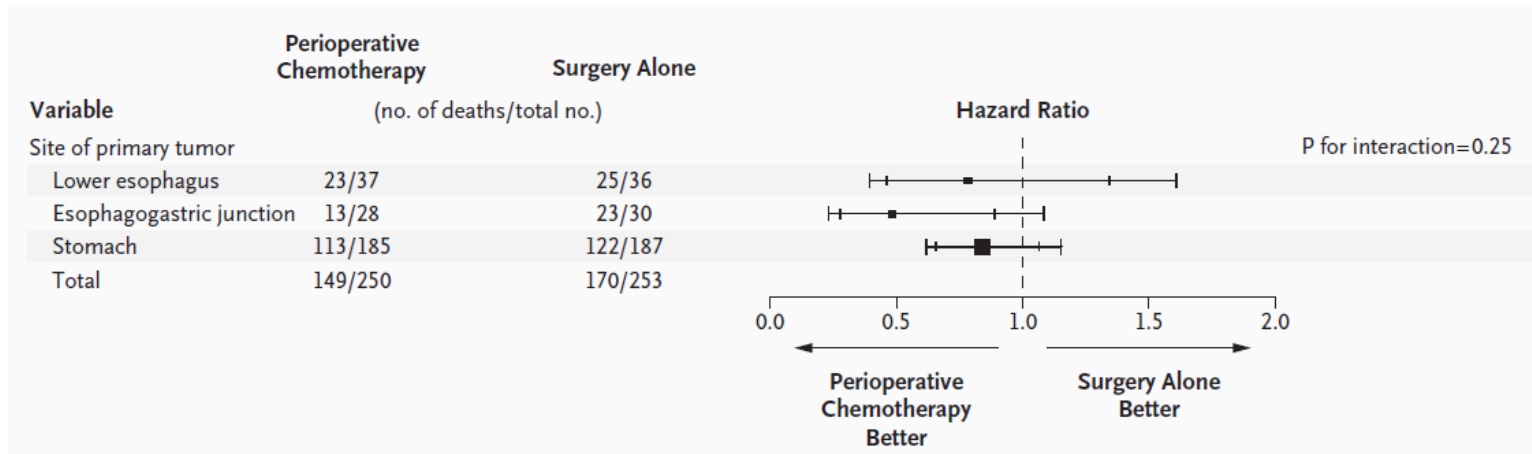
Kelly, NEJM 2021

AP-HP.SORBONNE UN

Chimiothérapie péri-opératoire

■ Péri-opératoire, référence pour les ADK :

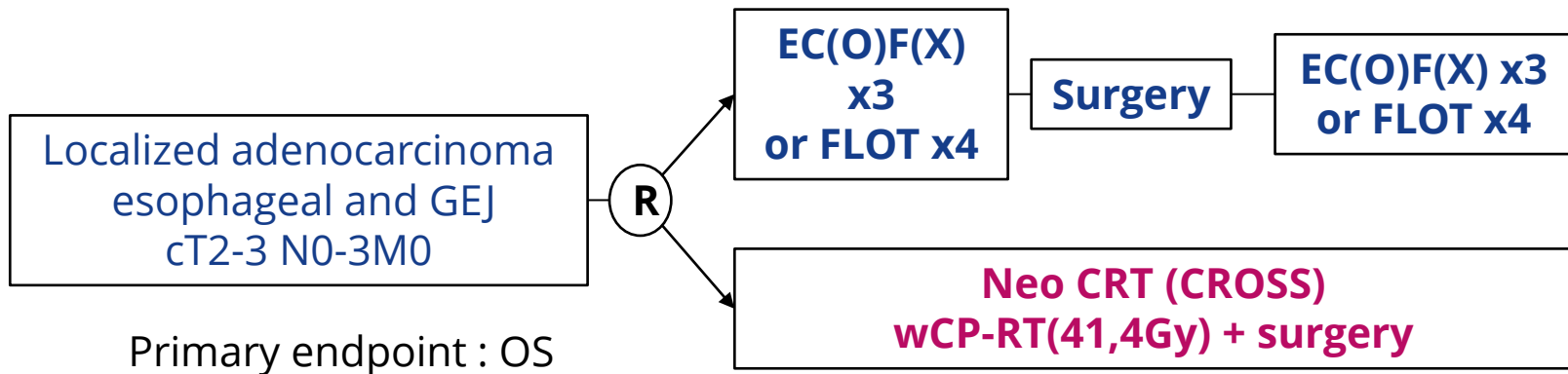
- ▶ Essai **MAGIC** : 25% de bas œsophage / JOG
- ▶ Essai **FFCD/FNCLCC** : 75% de bas œsophage / JOG
- ▶ Essai **FLOT4-AIO** : 56% de bas œsophage / JOG



Quelle stratégie choisir? RCT ou FLOT?

■ Étude de phase III NEO-AEGIS

- ▶ Comparaison des 2 stratégies, testant la supériorité de la RCT néoadjuvante
- ▶ Étude initiée avec l'avènement du FLOT
- ▶ Étude initiée avec l'avènement du nivolumab adjuvant

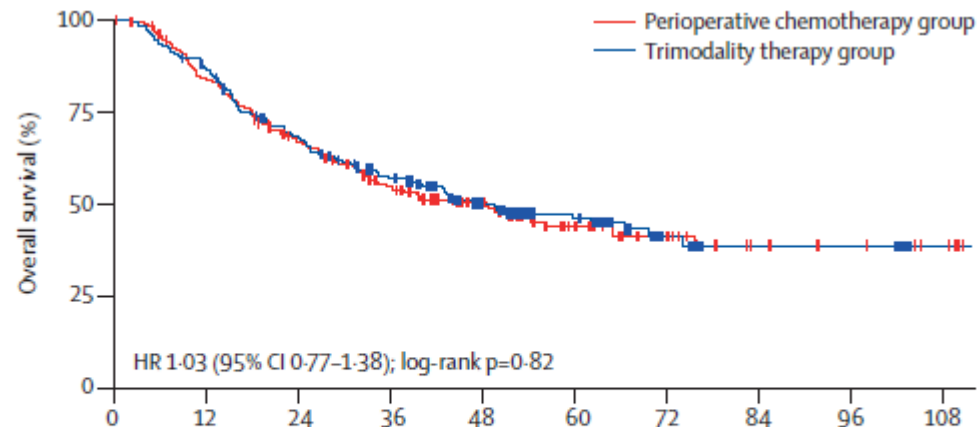


Quelle stratégie choisir? RCT ou FLOT?

■ Résultats

- ▶ Étude arrêtée prématurément à la suite d'une analyse intermédiaire (futilité)
- ▶ Suivi médian, 38 mois
- ▶ **3y-OS : 55% (CT péri-op) vs 57% (RCC); HR = 1,03 (0,77-1,38)**
- ▶ DFS, HR 0,89 (0,68-1,17)
- ▶ **pCR et taux de R0 en faveur de la RCC : 4% vs 12% et 82% vs 96%**
- ▶ Mortalité post-chirurgicale équivalente

Quels auraient été les résultats
- avec le FLOT?
- avec le nivolumab adjuvant?

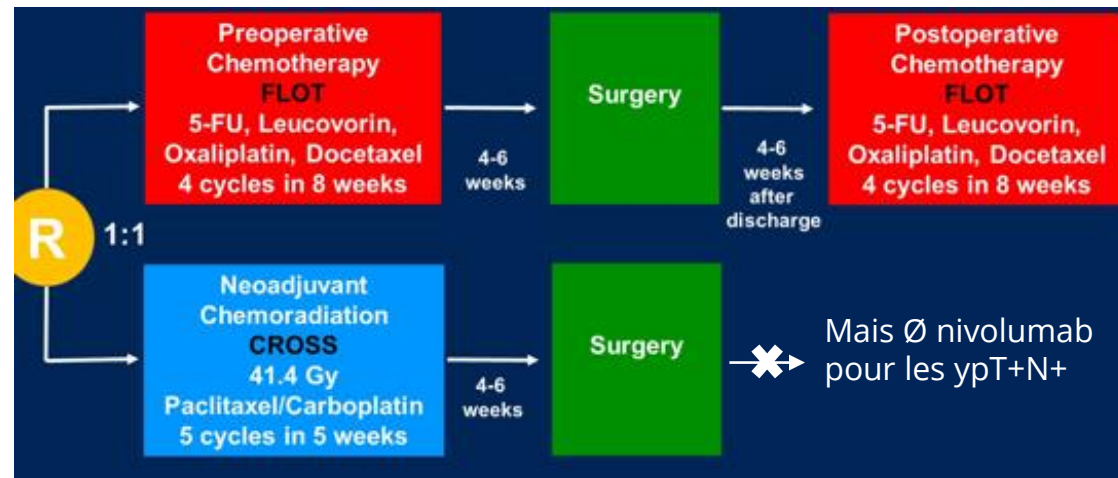


	Number at risk (number censored)									
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Perioperative chemotherapy group	184 (0)	151 (5)	114 (11)	85 (20)	60 (39)	38 (54)	23 (67)	10 (79)	8 (81)	5 (84)
Trimodality therapy group	178 (0)	153 (2)	116 (7)	89 (15)	59 (36)	37 (54)	18 (70)	8 (79)	7 (80)	4 (83)

ESOPEC : FLOT vs CROSS

- Patients avec un ADK du bas œsophage cN+ ou cT2-4a, dont l'épicentre est dans les 5 cm au-dessus de la jonction

- Design



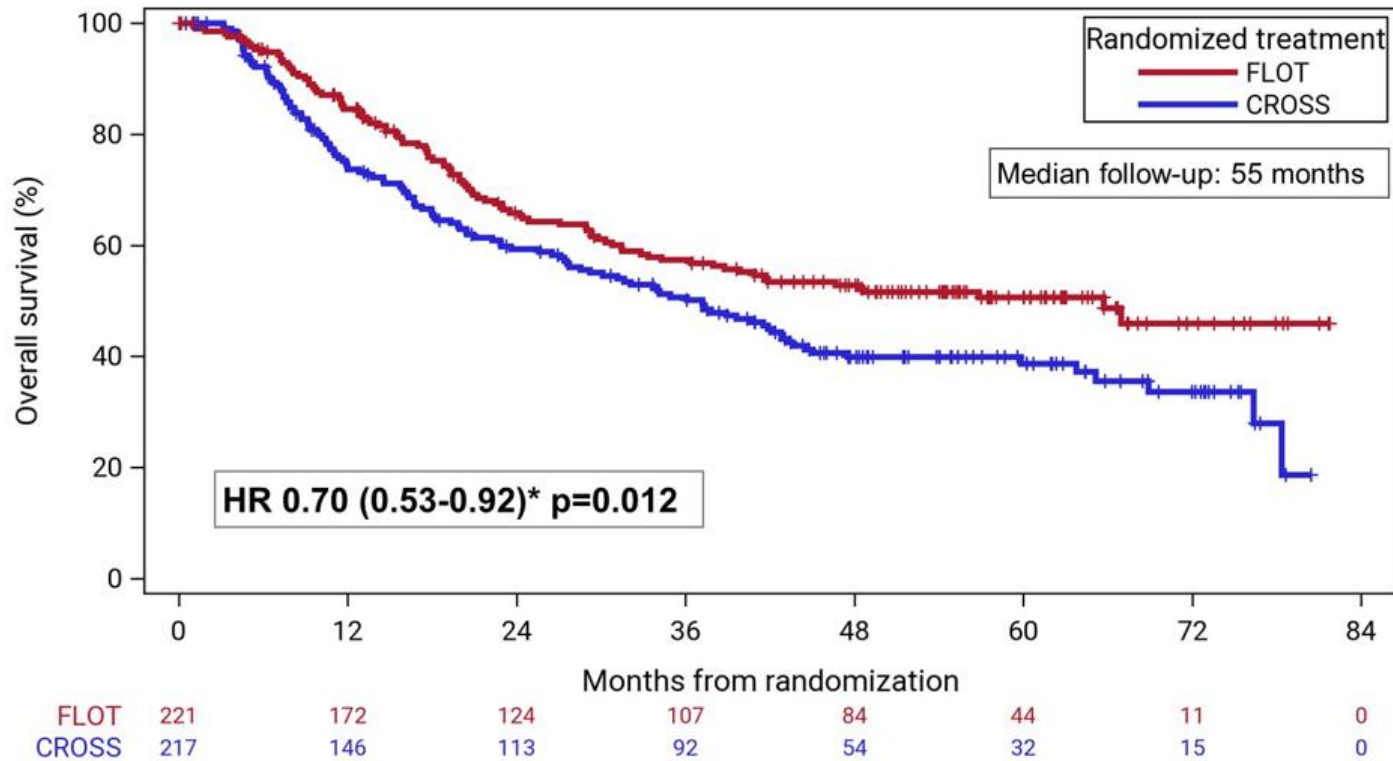
- Dose-intensité

	FLOT Group	CROSS Group
N	221	217
Started neoadjuvant treatment (PP population*)	93.7 %	90.3 %
Completed neoadjuvant treatment	87.3 %	67.7 % [#]
Received neoadjuvant treatment plus surgery	86.0 %	82.9 %
Received adjuvant treatment	63.3 %	
Completed adjuvant treatment	52.5 %	

*Per protocol population according to Clinical Trial Protocol and Statistical Analysis Plan

[#]Completion rate (41.4Gy) of radiotherapy 98%

ESOPEC : FLOT vs CROSS



	FLOT	CROSS
Events	97	121
Median OS time (months)	66 95% CI 36 – n.e	37 95% CI 28 – 43
3-year OS rate	57.4%	50.7%
5-year OS rate	50.6%	38.7%

ESOPEC : FLOT vs CROSS

	FLOT Group	CROSS Group
N	191	180
Resection status		
No resection	0.5%	1.1%
R0	94.2%	95.0%
R1	5.2%	3.9%
Postoperative N-Stage		
ypN-	50.8%	54.4%
ypN+	48.7%	44.4%
Pathological complete remission		
ypT0 ypN0	16.8%	10.0%
Tumor regression grade (Becker¹)		
Complete regression	18.3%	13.3%
Near complete regression (<10% vital tumor)	25.1%	39.4%

per local pathology assessment

	FLOT Group	CROSS Group
N	191	180
Postoperative morbidity		
Clavien Dindo I	20.9%	20.0%
Clavien Dindo II	13.6%	15.0%
Clavien Dindo III	23.0%	23.3%
Clavien Dindo IV	6.8%	4.4%
Postoperative mortality		
30-days	1.0%	1.7%
90-days	3.2%	5.6%

Intérêt de l'immunothérapie avec la chimio?

■ Essais cliniques principaux évaluant CT +/- immunothérapie

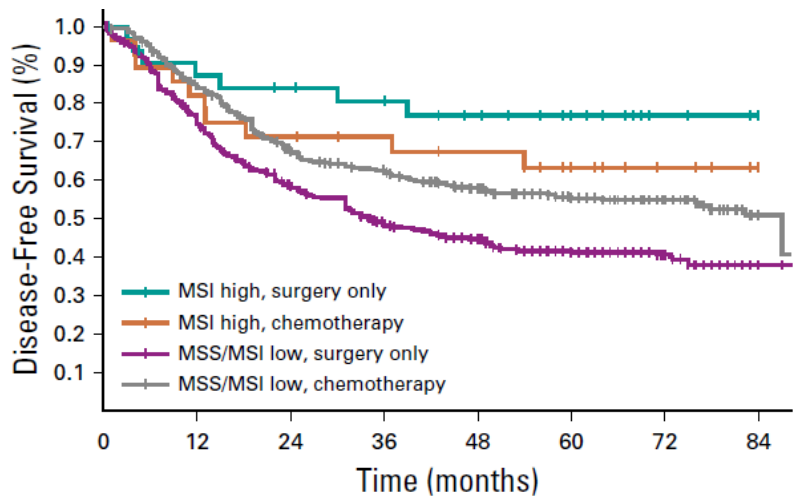
- ▶ **KEYNOTE-585**: F(X)P / FLOT +/- pembrolizumab
 - ▶ Amélioration du taux de réponse pathologique
 - ▶ Pas d'amélioration significative de la RFS
- ▶ **MATTERHORN** : FLOT +/- durvalumab
 - ▶ Amélioration du taux de réponse pathologique
 - ▶ Données de survie en attente

Un mot sur les ADK oesogastriques MSI

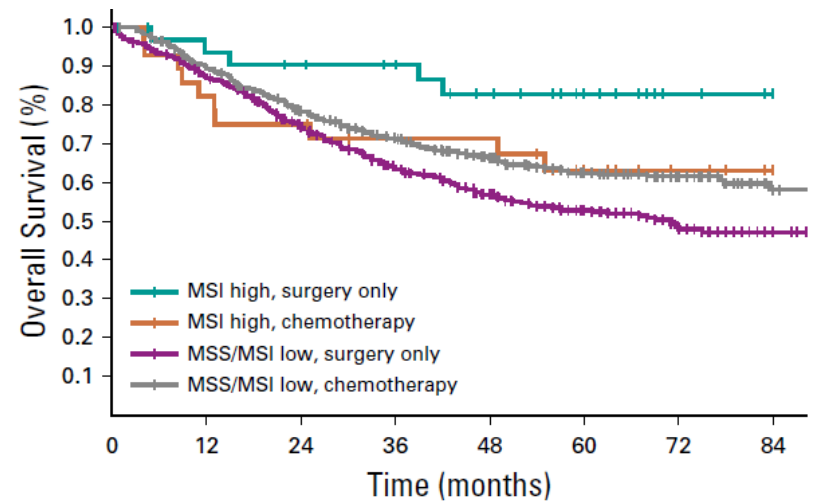
MSI dans les ADK oesogastriques

■ Méta-analyse sur données individuelles

- ▶ MAGIC + CLASSIC
- ▶ **5-10%** des ADK oesogastriques (JOG ou estomac)
- ▶ **MSI : bon pronostic, inefficacité de la chimiothérapie péri-opératoire**



No. at risk (No. censored)								
	0	12	24	36	48	60	72	84
MSI high, surgery only	33 (0)	27 (2)	25 (3)	23 (4)	19 (7)	15 (12)	4 (22)	1 (26)
MSI high, chemotherapy	28 (0)	23 (0)	20 (0)	18 (2)	16 (3)	12 (7)	7 (11)	3 (18)
MSS/MSI low, surgery only	422 (0)	318 (6)	238 (13)	192 (20)	163 (34)	115 (72)	68 (119)	16 (172)
MSS/MSI low, chemotherapy	426 (0)	358 (5)	281 (10)	252 (17)	211 (43)	164 (83)	105 (142)	31 (232)



No. at risk (No. censored)								
	0	12	24	36	48	60	72	84
MSI high, surgery only	33 (0)	29 (2)	27 (3)	25 (5)	20 (8)	15 (14)	4 (24)	1 (28)
MSI high, chemotherapy	28 (0)	23 (0)	21 (0)	18 (2)	18 (2)	13 (6)	8 (10)	4 (18)
MSS/MSI low, surgery only	422 (0)	361 (7)	299 (20)	245 (31)	197 (56)	138 (101)	77 (157)	18 (219)
MSS/MSI low, chemotherapy	426 (0)	377 (7)	321 (14)	281 (26)	235 (57)	177 (102)	111 (169)	35 (263)

MSI dans les ADK oesogastriques

- **5-10% des ADK oesogastriques (JOG ou estomac)**
 - ▶ bon pronostic, inefficacité de la chimiothérapie péri-opératoire
 - ▶ Peu de données avec le FLOT
- **60% de réponses complètes pathologiques avec l'immuno**
- **Essais de désescalade chirurgicale++**
 - ▶ Essai GERCOR DEWI