

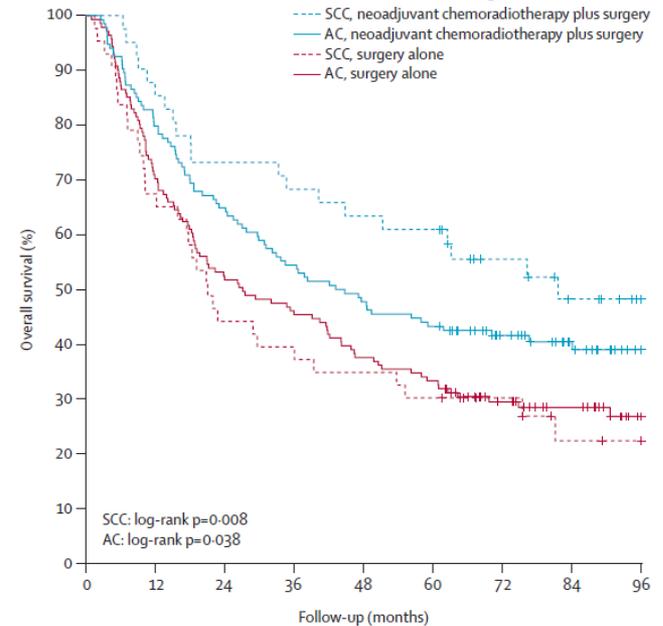
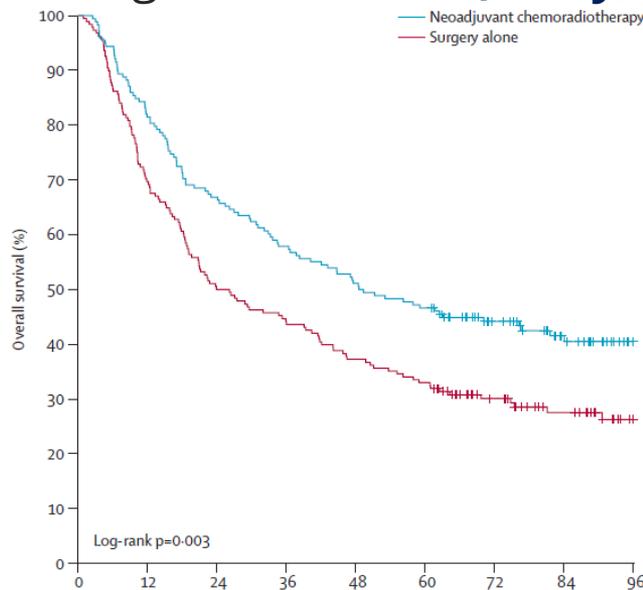
Traitement médical des adénocarcinomes oesogastriques localisés

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**



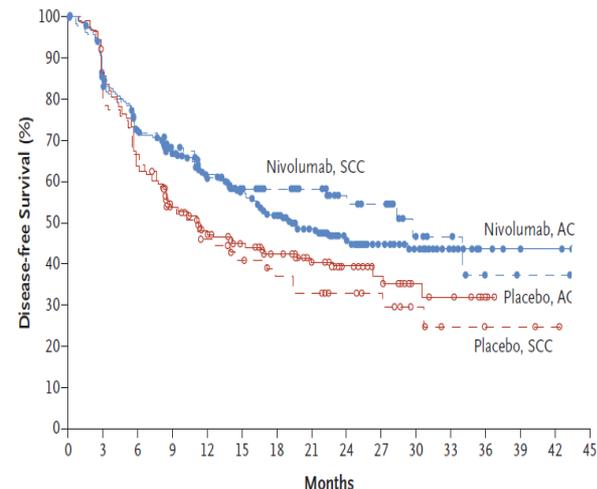
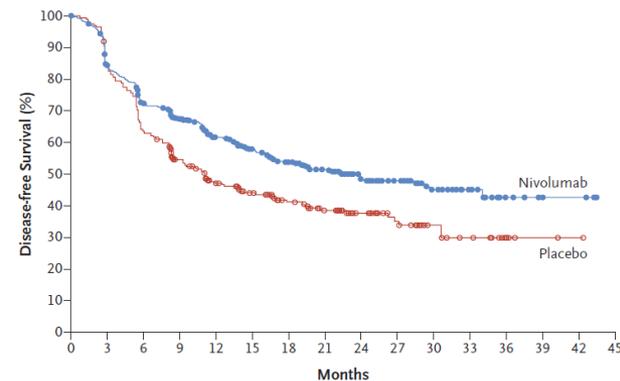
RCT > chir > +/- immunothérapie

■ 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)	



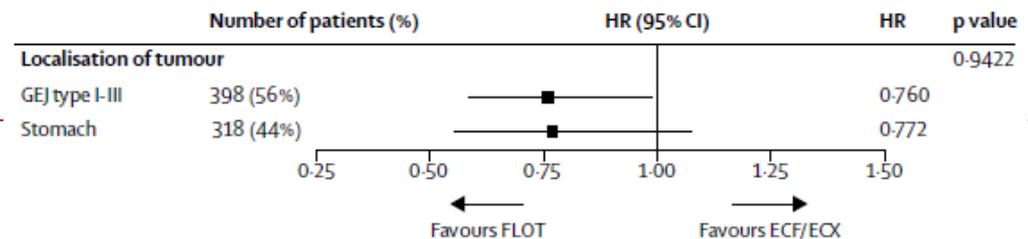
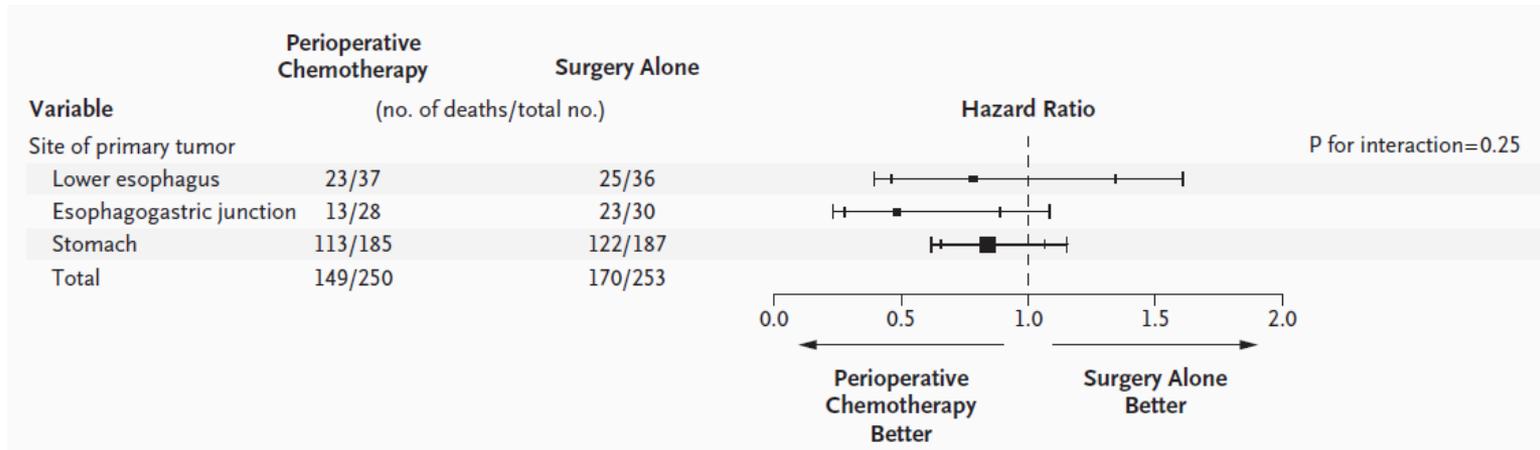
Kelly, NEJM 2021

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

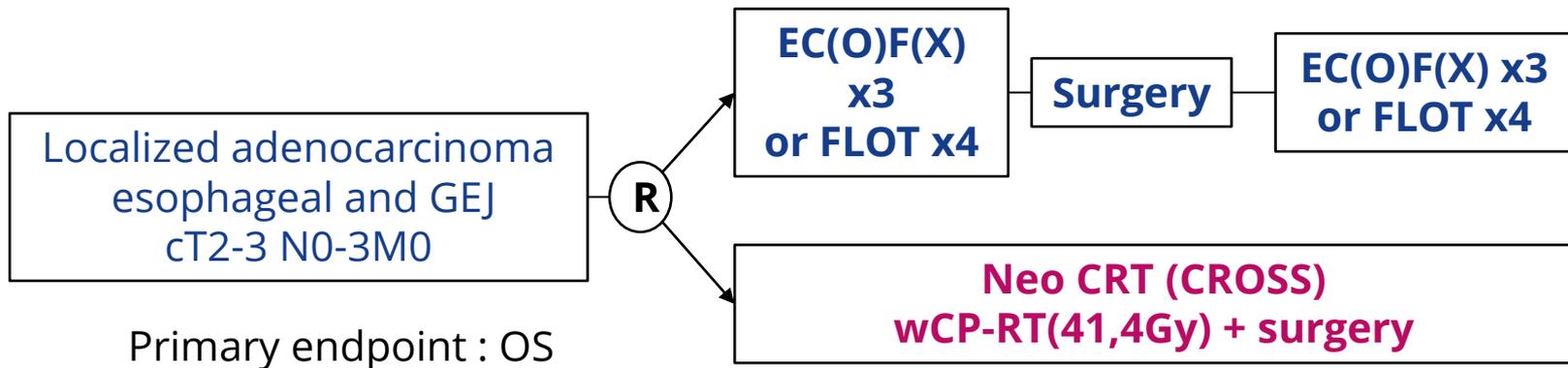


Cunningham et al., NEJM 2006; Al-Batran et al., Lancet 2019

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

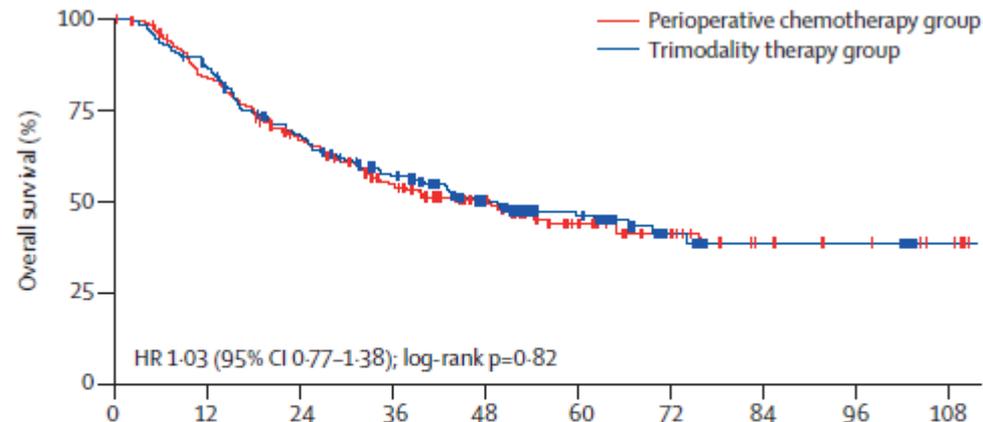


Quelle stratégie choisir? RCT ou FLOT?

■ 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?

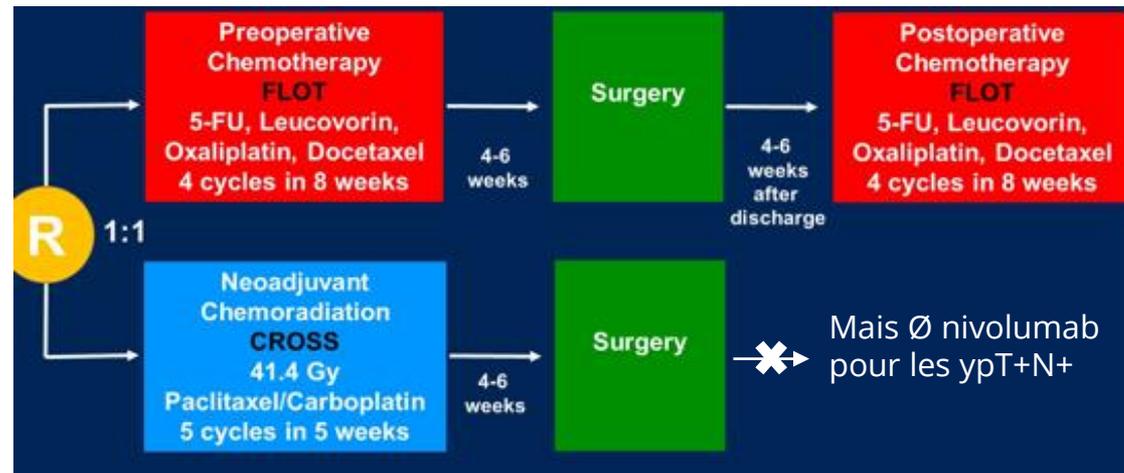


	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Number at risk (number censored)										
Perioperative chemotherapy group	184 (0)	151 (5)	114 (11)	85 (20)	60 (39)	38 (54)	23 (67)	10 (79)	8 (81)	5 (84)
Trimodality therapy group	178 (0)	153 (2)	116 (7)	89 (15)	59 (36)	37 (54)	18 (70)	8 (79)	7 (80)	4 (83)

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



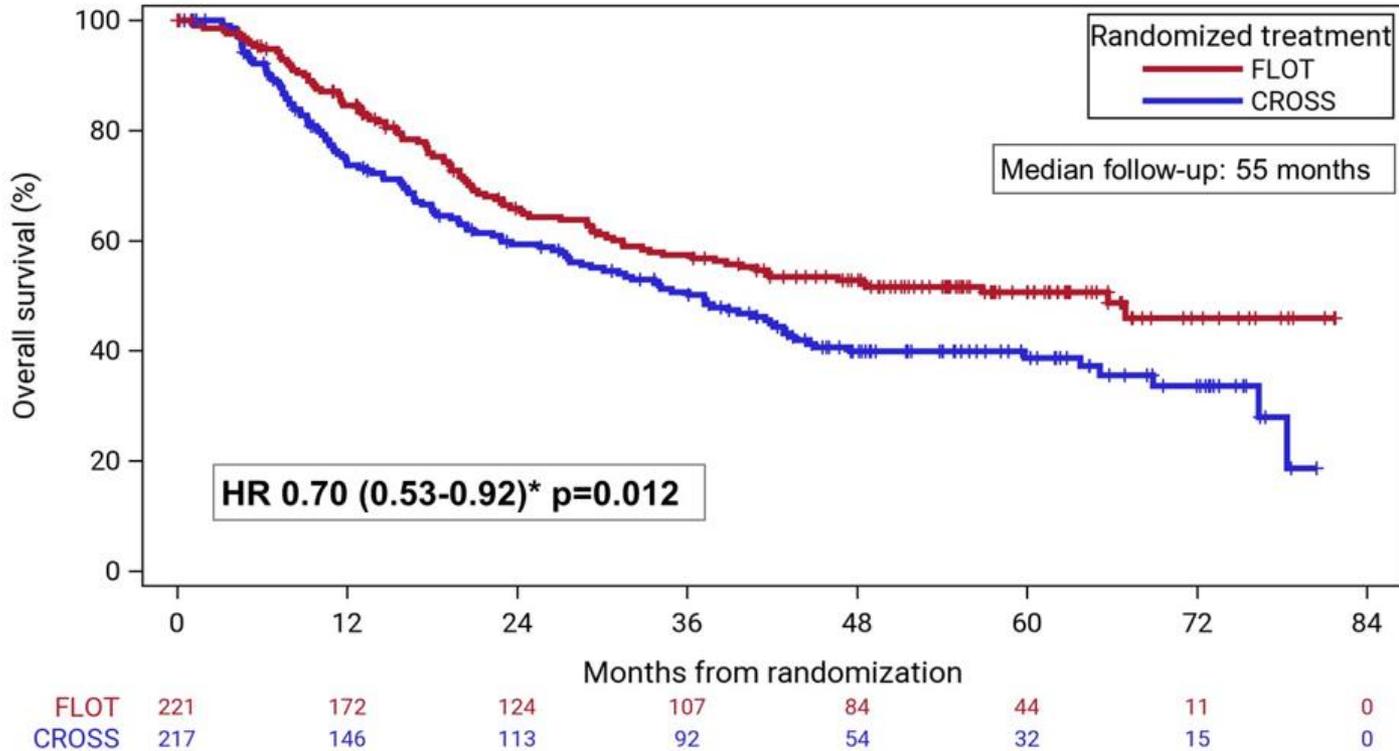
- Dose-intensité

	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

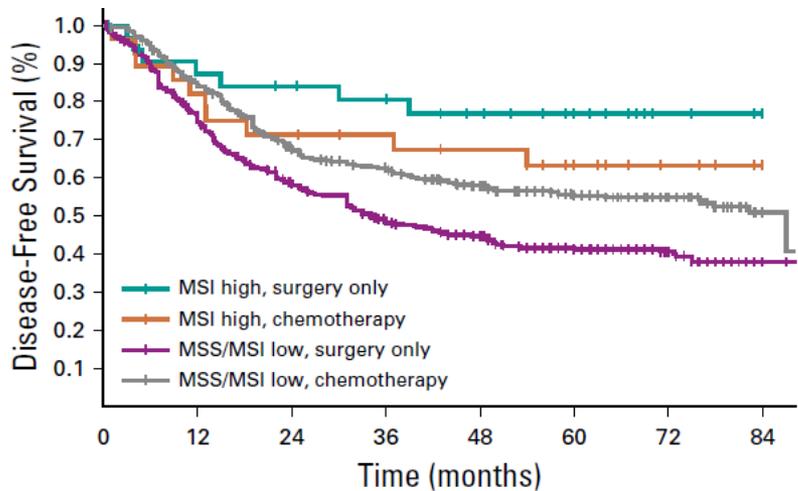
- ▶ **KEYNOTE-585**: F(X)P / FLOT +/- pembrolizumab
 - ▶ Amélioration du taux de réponse pathologique
 - ▶ Pas d'amélioration significative de la RFS
- ▶ **MATTERHORN** : FLOT +/- durvalumab
 - ▶ Amélioration du taux de réponse pathologique
 - ▶ Données de survie en attente

Un mot sur les ADK oesogastriques MSI

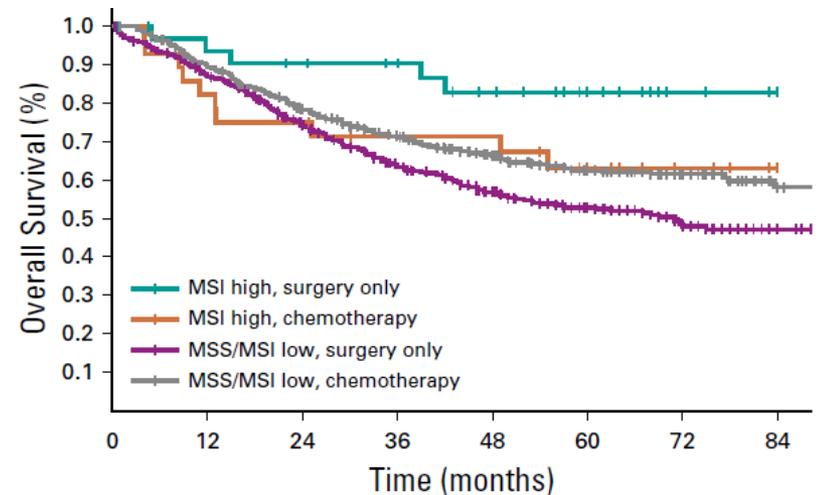
MSI dans les ADK oesogastriques

■ 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)								
33 (0)	27 (2)	25 (3)	23 (4)	19 (7)	15 (12)	4 (22)	1 (26)	
28 (0)	23 (0)	20 (0)	18 (2)	16 (3)	12 (7)	7 (11)	3 (18)	
422 (0)	318 (6)	238 (13)	192 (20)	163 (34)	115 (72)	68 (119)	16 (172)	
426 (0)	358 (5)	281 (10)	252 (17)	211 (43)	164 (83)	105 (142)	31 (232)	



No. at risk (No. censored)								
33 (0)	29 (2)	27 (3)	25 (5)	20 (8)	15 (14)	4 (24)	1 (28)	
28 (0)	23 (0)	21 (0)	18 (2)	18 (2)	13 (6)	8 (10)	4 (18)	
422 (0)	361 (7)	299 (20)	245 (31)	197 (56)	138 (101)	77 (157)	18 (219)	
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