

# Actualités des cancers œsogastriques

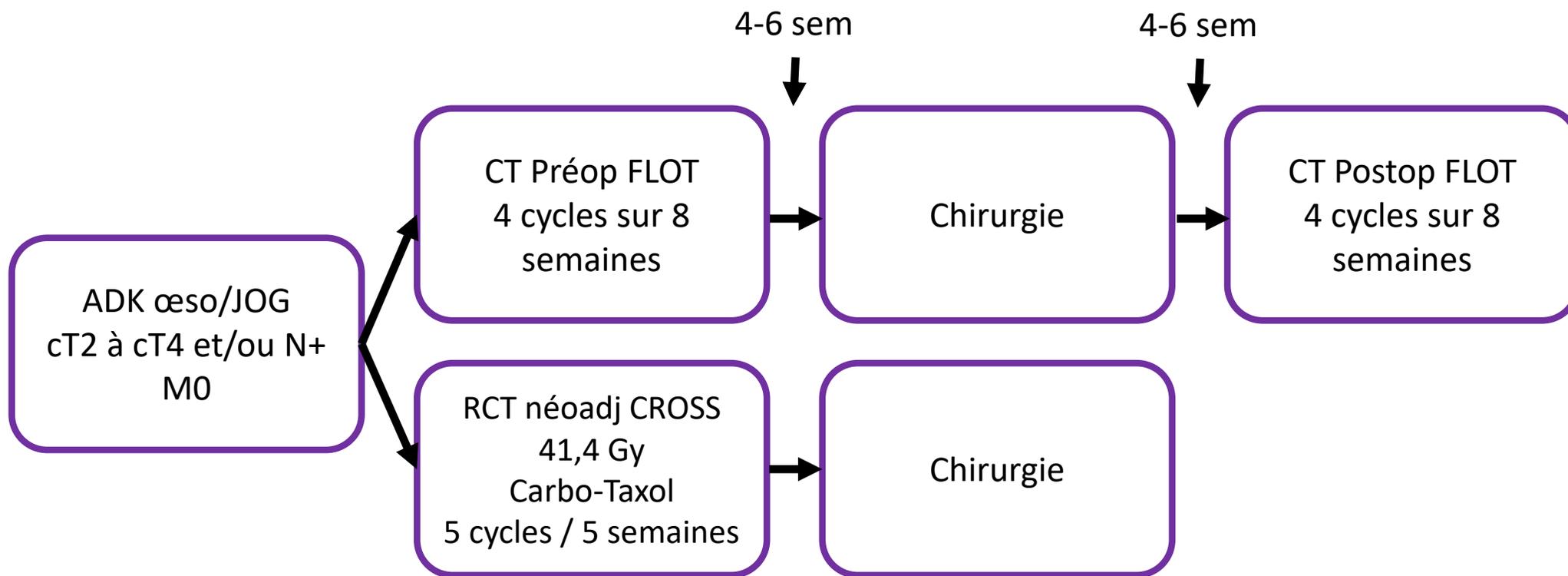
Cancers localisés

Dr Raphaël Besnard  
GHBA Vannes

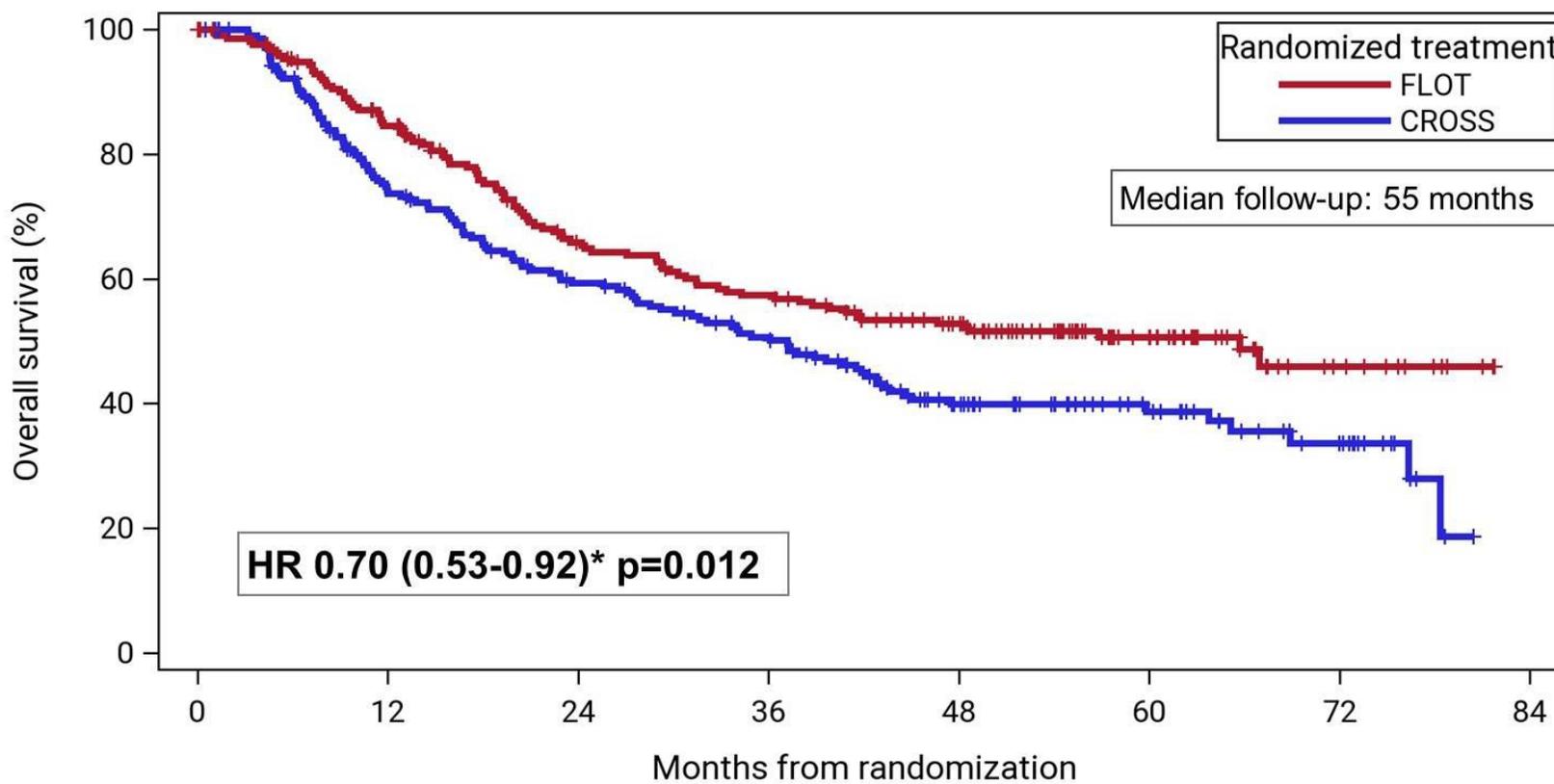
# Principales études

- ESOPEC
- AGITG TOPGEAR
- SPACE FLOT

# ASCO 2024 : Essai ESOPEC



# ASCO 2024 : Essai ESOPEC



FLOT	221	172	124	107	84	44	11	0
CROSS	217	146	113	92	54	32	15	0

	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%

## ASCO 2024 : Essai ESOPEC

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

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

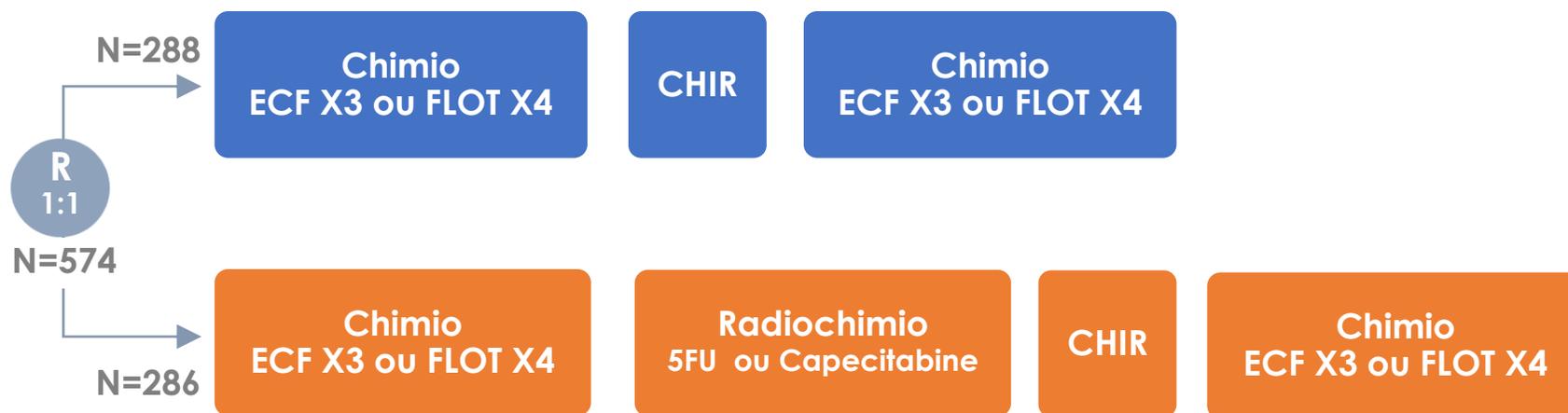
<sup>#</sup>Completion rate (41.4Gy) of radiotherapy **98%**

# ASCO 2024 : Essai ESOPEC

- Conclusion :
  - Signal en faveur de la CT périopératoire pour les ADK JOG/œsophage
  - MAIS
    - Pas de Nivolumab adjuvant dans le bras CROSS
    - Résultats discordants avec les données de la littérature pour le bras CROSS

# ESMO 2024 : AGITG TOPGEAR

- Etude randomisée internationale de phase III
- Population : **ADK gastriques et de la JOG** opérables ( $\geq T3$ , tous N)
- Objectif principal : gain en SG de 10 % à 5 ans



ECF: Epirubicine Cisplatine 5FU (ou ECX avec capecitabine)  
FLOT: 5FU/AF, oxaliplatine, docetaxel

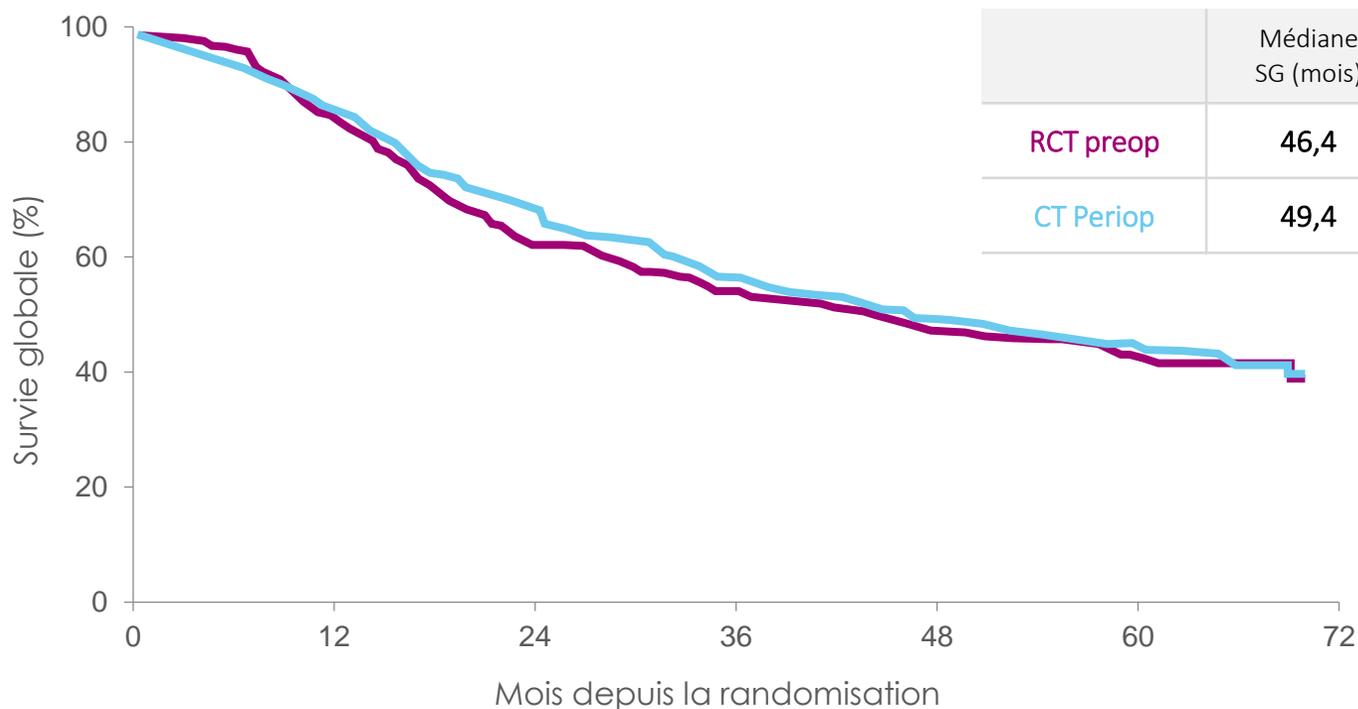
# ESMO 2024 : AGITG TOPGEAR

## • Résultats : chirurgie et réponse histologique

Variable	RCT preop + chimio periop (N=286)	Chimio periop seule(N=288)	Variable	RCT preop + chimio periop (N=286)	Chimio periop seule(N=288)
Chirurgie, N (%)	<b>241 (84)</b>	<b>256 (89)</b>	Résultats pathologiques : marge de résection		
Chir réalisée , N (%)	<b>231 (81)</b>	<b>247 (86)</b>	<b>R0</b> : N de patients/total N	<b>208/225</b>	<b>206/235</b>
- CEsogastrectomie, N/total N (%)	<b>49/230 (21)</b>	<b>57/247 (23)</b>	- % (95% CI)	<b>92 (89-96)</b>	<b>88 (83-92)</b>
- Gastrectomie totale, N/total N (%)	<b>117/230 (51)</b>	<b>117/247 (47)</b>	R1: N/total N (%)	<b>15/225 (7)</b>	<b>29/235 (12)</b>
- Gastrectomie subtotale N/total N (%)	<b>64/230 (28)</b>	<b>73/247 (30)</b>	R2: N/total N (%)	<b>2/225 (1)</b>	<b>0/225</b>
Tentative abandonnée N/total N (%)	<b>10/241 (4)</b>	<b>9/256 (4)</b>	Non évalué ou enregistré, N/total N (%)	<b>6/231 (3)</b>	<b>12/247 (5)</b>
Données manquantes, N/total N (%)	<b>1/241 (&lt;1)</b>	<b>0/256</b>	Stade ypTNM, N/Total N (%)		
Curage GG, N/Total N (%)			- Non recueilli	<b>0/231</b>	<b>1/247 (&lt;1)</b>
- <D1+	<b>37/225 (16)</b>	<b>345/237 (19)</b>	- ypTX	<b>1/231 (&lt;1)</b>	<b>1/246 (&lt;1)</b>
- D1+	<b>90/225 (40)</b>	<b>92/237 (39)</b>	- ypT0	<b>34/231 (15)</b>	<b>17/246 (7)</b>
- D2	<b>98/225 (44)</b>	<b>100/237 (42)</b>	- ypTis	<b>3/231 (1)</b>	<b>0/246</b>
- Non spécifié	<b>6/231 (3)</b>	<b>10/237 (4)</b>	- ypT1 or ypT2	<b>73/231 (32)</b>	<b>62/246 (25)</b>
- Résection multiviscérale	<b>14/229 (6)</b>	<b>23/242 (10)</b>	- ypT3 or ypT4	<b>120/231 (52)</b>	<b>166/246 (67)</b>
			- ypNode-négative	<b>125/231 (54)</b>	<b>104/246 (42)</b>
			- ypNode-positive	<b>106/231 (46)</b>	<b>142/246 (58)</b>
			- ypM1	<b>8/225 (4)</b>	<b>10/240 (4)</b>
			N de gg examines	<b>21±10</b>	<b>26±14</b>

# ESMO 2024 : AGITG TOPGEAR

- Survie Globale (objectif principal)



Nb à risque

288	241	191	154	122	94	8
286	235	174	143	117	89	9

# ESMO 2024 : AGITG TOPGEAR

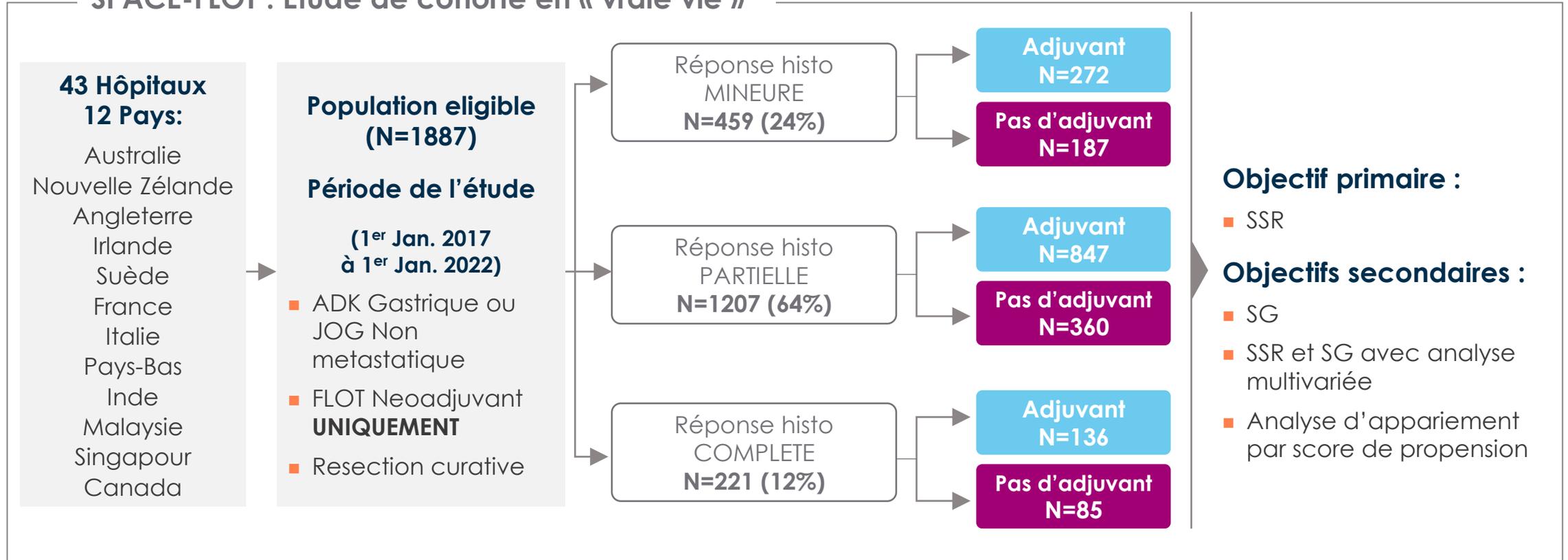
- 1<sup>ère</sup> étude de phase III randomisée évaluant l'intérêt de la RCT préopératoire dans les ADK œso-gastriques : négative
- RCT :
  - Faisable, sans compromettre la chirurgie, sans surtoxicité ni augmentation des complications postopératoires
  - Associée à une amélioration du taux de réponse histologique complète et du downstaging
  - ... mais sans améliorer la survie des patients
- La chimio périop reste le standard des ADK œsogastriques localisés résécables

# ESMO 2024 : SPACE FLOT

- Rétrospectif, international
- FLOT postop ou pas selon la réponse au FLOT préop (rétrospectif)
- Population : ADK Gastrique ou JOG non métastatique
- Rationnel :
  - Proportion importante de patients ne pouvant recevoir le FLOT postop
  - La réponse histologique selon TRG (tumor regression grading) après FLOT préop pourrait permettre de guider l'indication du FLOT postop

# ESMO 2024 : SPACE FLOT

## SPACE-FLOT : Etude de cohorte en « vraie vie »

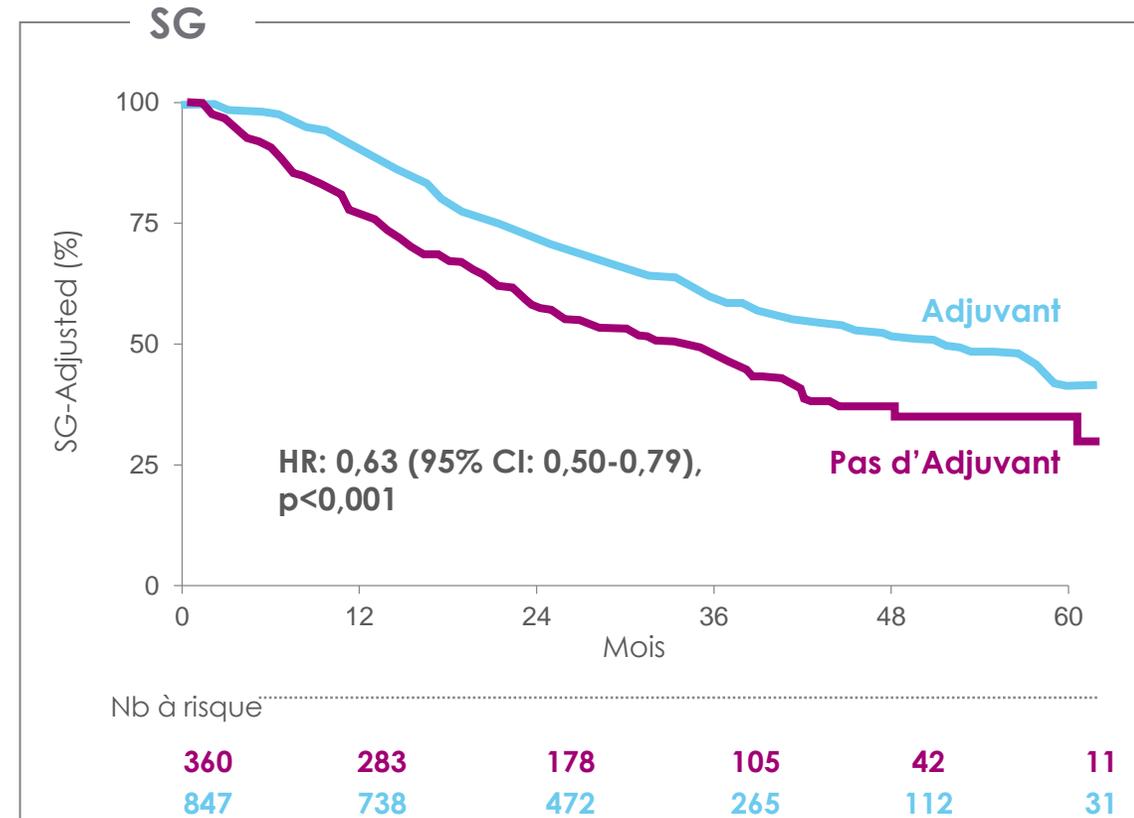
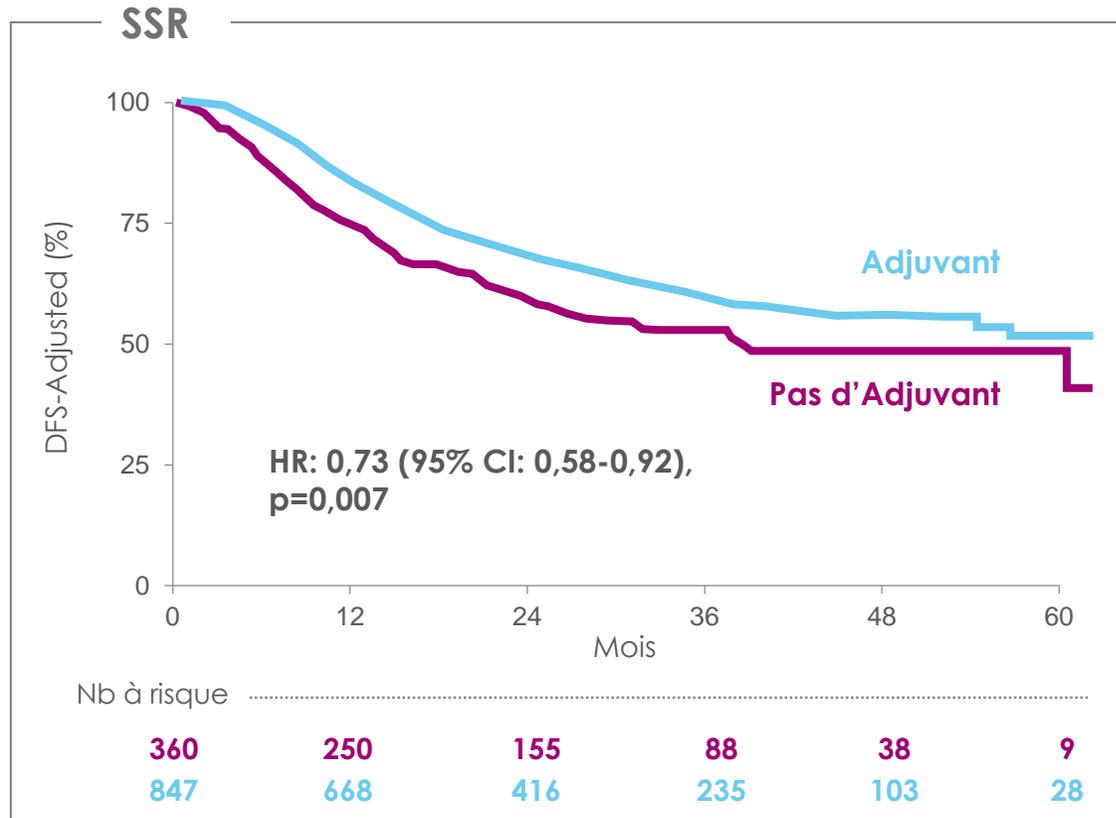


Cohorte "adjuvant" - a reçu du FLOT en adjuvant

Cohorte "pas Adjuvant" - n'a reçu aucune chimio (FLOT ou autre) en adjuvante

# ESMO 2024 : SPACE FLOT

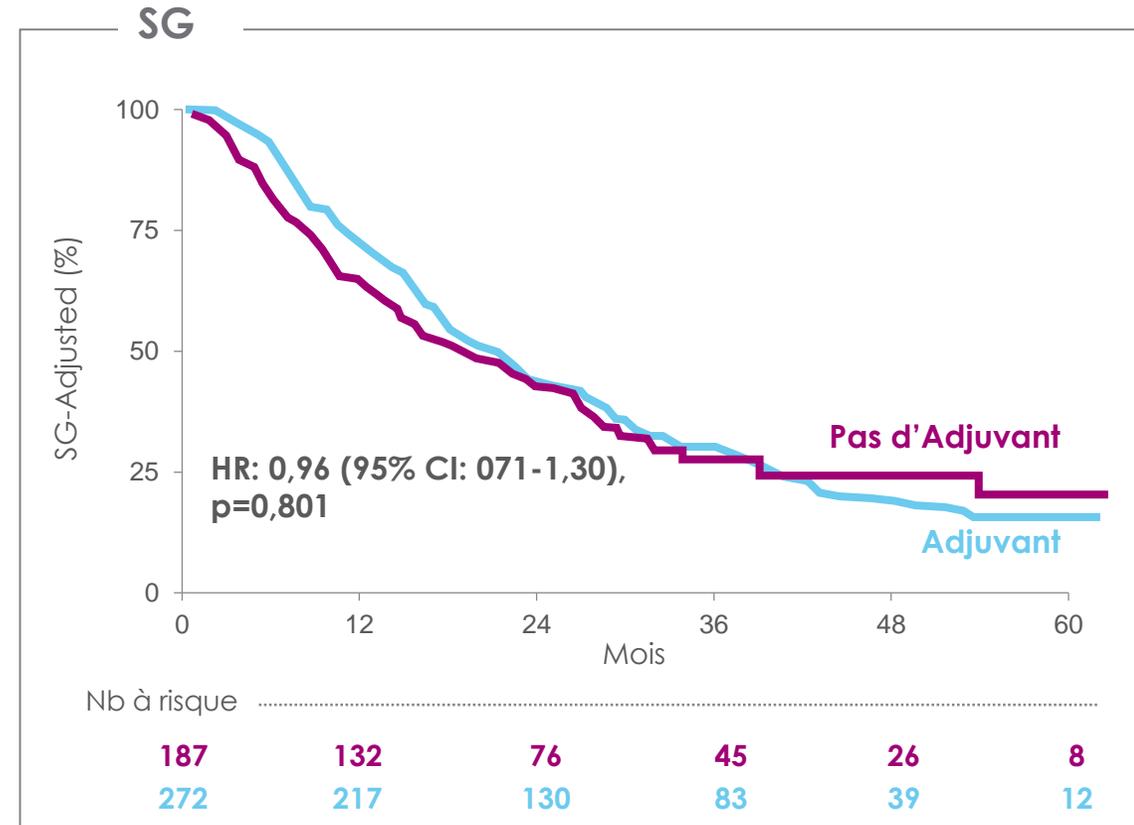
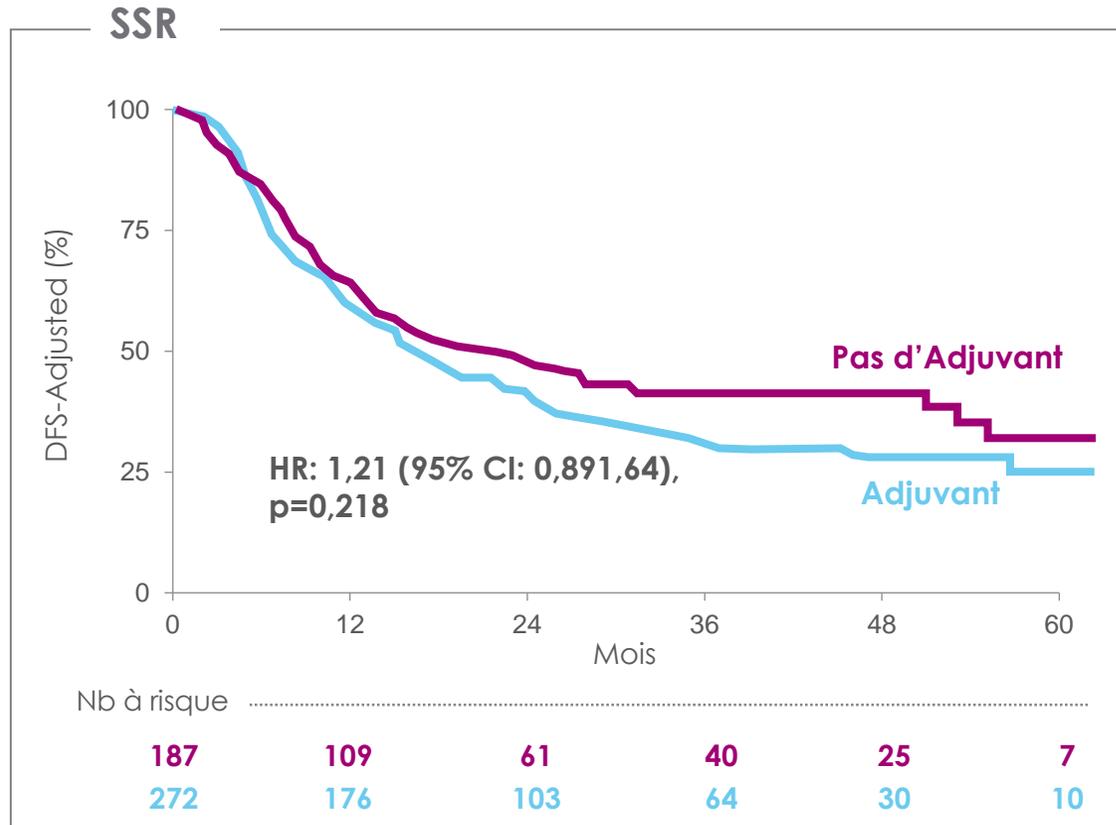
## Résultats chez les patients avec réponse histologique partielle au FLOT



- FLOT postop associé à de meilleures SSR et SG chez les répondeurs partiels
- Résultats confirmés par l'analyse avec score de propension

# ESMO 2024 : SPACE FLOT

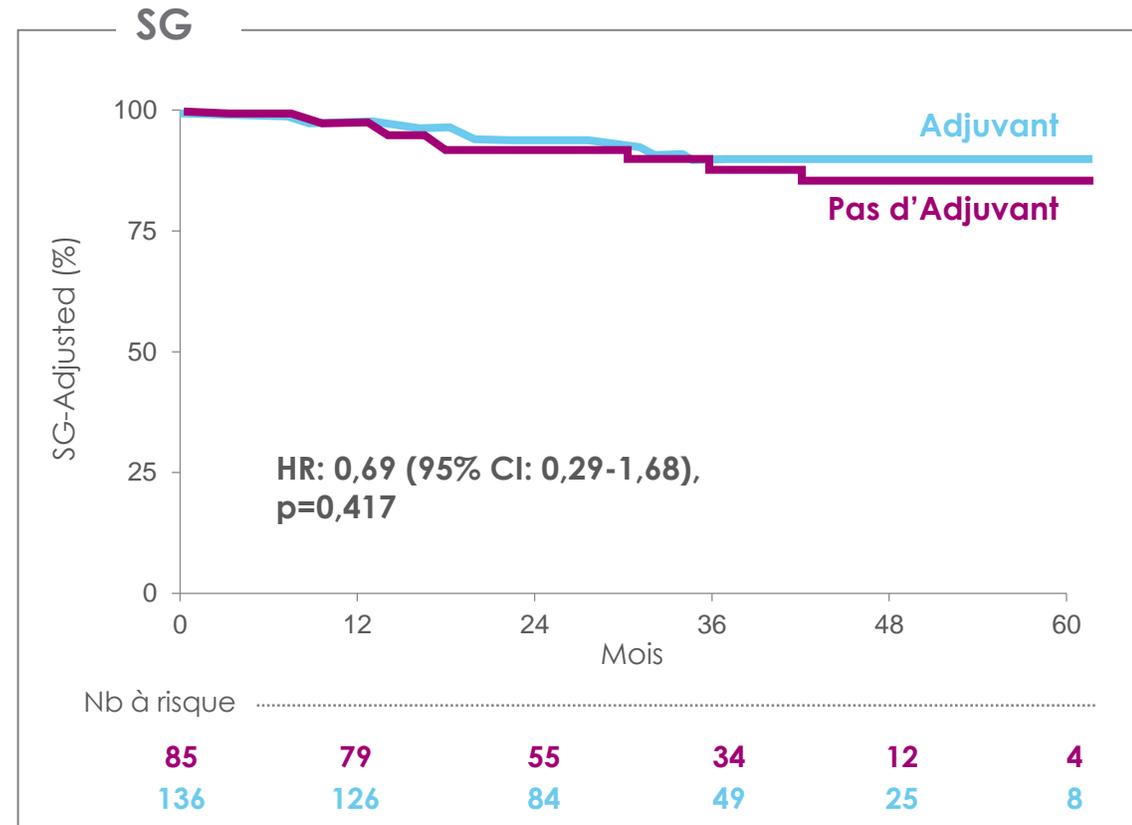
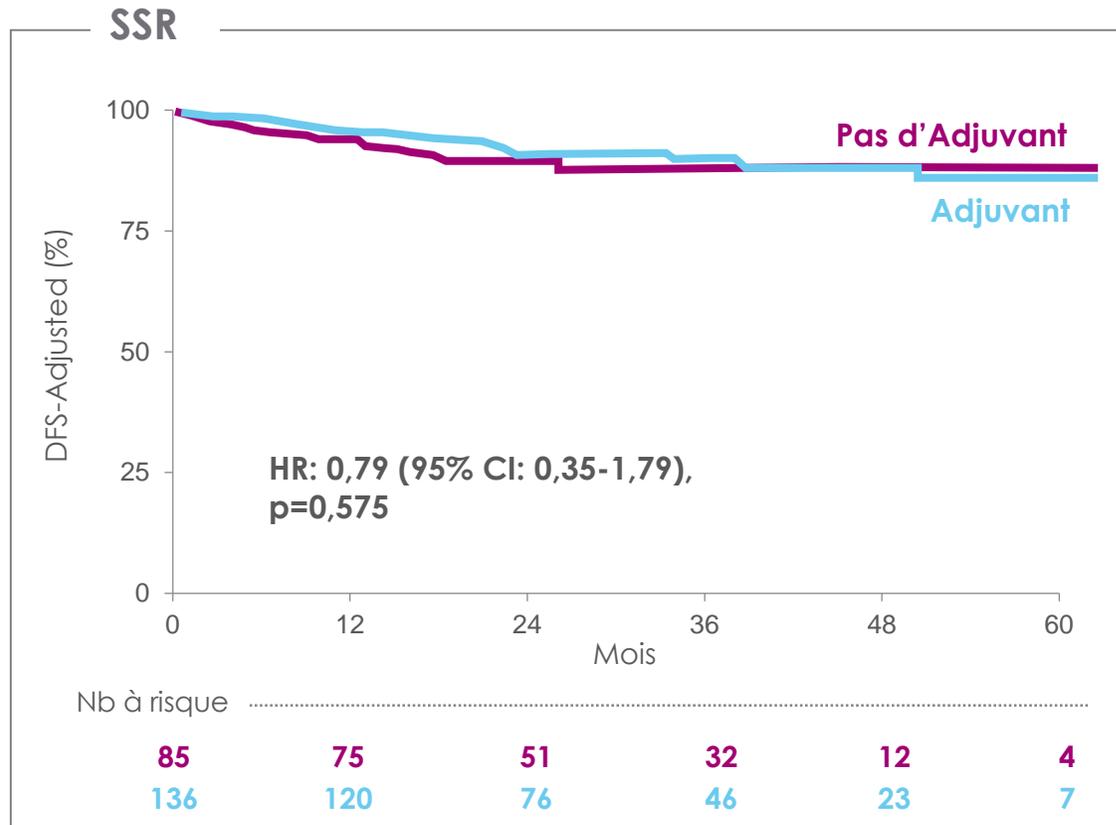
## Résultats chez les patients avec réponse histologique mineure au FLOT



- FLOT postop : **pas d'amélioration de la survie** chez les pts avec réponse mineure
- Résultats confirmés par l'analyse avec score de propension

# ESMO 2024 : SPACE FLOT

## Résultats chez les patients avec réponse histologique complète au FLOT



- Très bonnes survies +++
- FLOT postop : **pas d'amélioration de la survie** chez les répondeurs complets
- Résultats confirmés par l'analyse avec score de propension

# ESMO 2024 : SPACE FLOT

## • Conclusions

- Bénéfice variable du FLOT postop en fonction de la réponse histologique
- Bénéfice maximal du FLOT postop en cas de réponse histo partielle
  - La réponse histo complète prédit de très bonnes survies, sans bénéfice du FLOT postop
  - Les patients avec une réponse mineure ne bénéficient pas du FLOT postop
- Plusieurs critiques cependant :
  - Caractère rétrospectif de l'étude (FLOT postop non randomisé)
  - Déséquilibre entre pts ayant reçu ou non du FLOT postop sur des facteurs pronostiques importants (âge, Charlson, PS, durée FLOT préop)
  - Pas de standardisation et variabilité intra- et inter-observateur du TRG pour l'évaluation de la réponse histo (biomarqueur non validé)
- Concept intéressant de la désescalade thérapeutique en postopératoire à évaluer désormais de manière prospective et randomisée (Essai ATTENUATION coordonné par C. DE LA FOUCHARDIÈRE ouvrant prochainement en France)

# Actualités des cancers œsogastriques

Cancers métastatiques

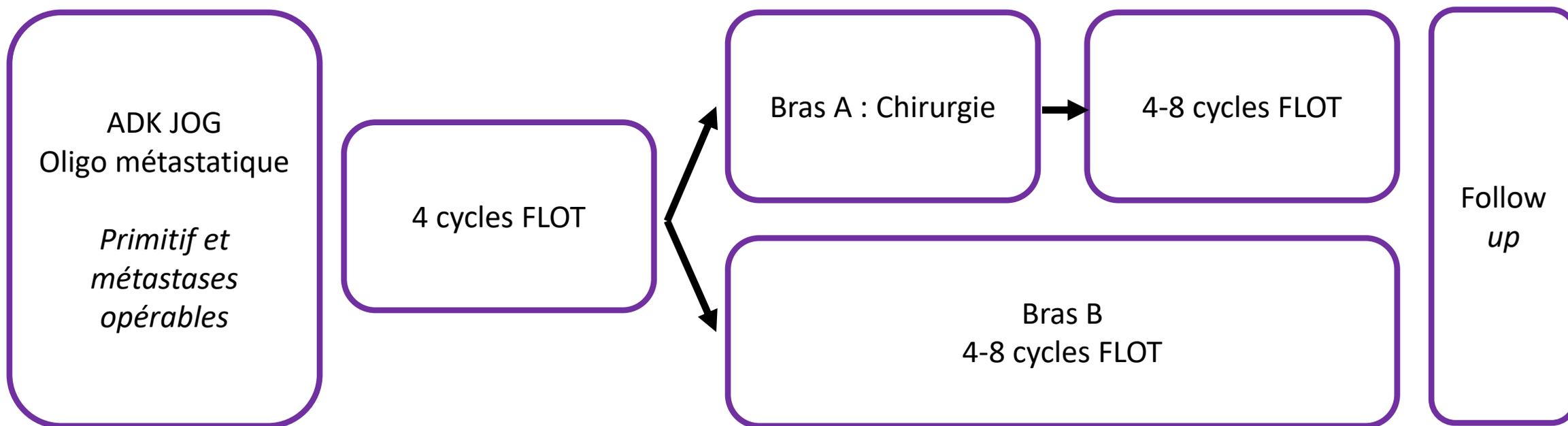
Dr Claire Gouriou  
GHBS Lorient

# Principales études

- Chirurgie : IKF-575 RENAISSANCE
- L1 : MK 811
- L1 : Destiny Gastric 03
- L1 : Claudine 18.2

# ASCO 2024 : IKF-575/RENAISSANCE

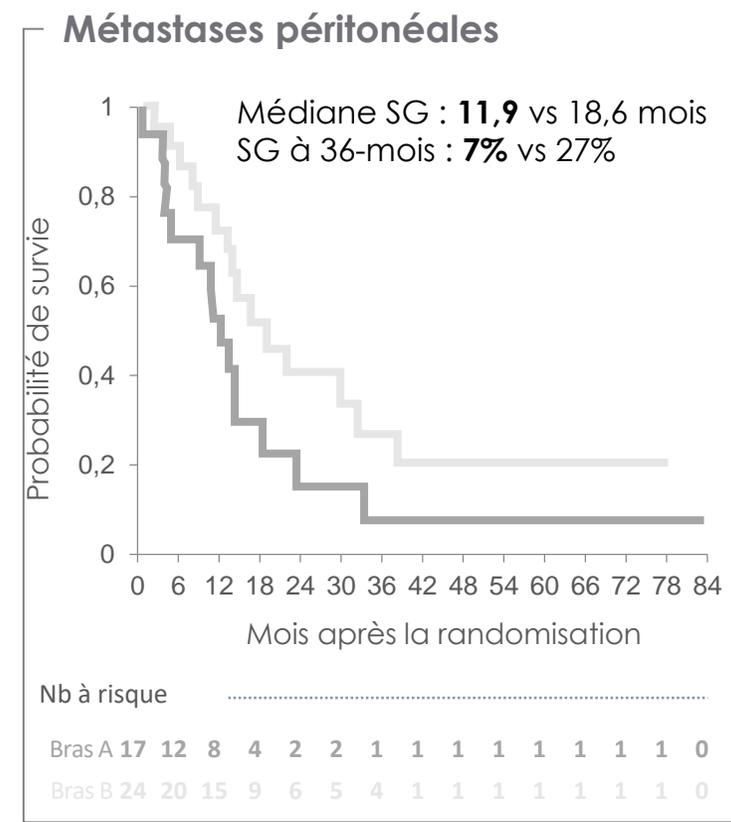
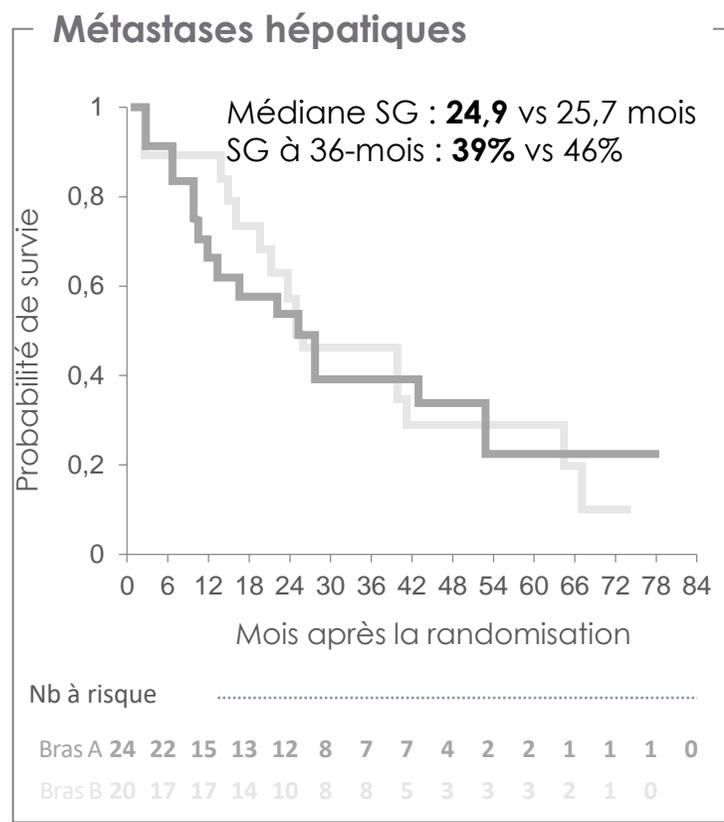
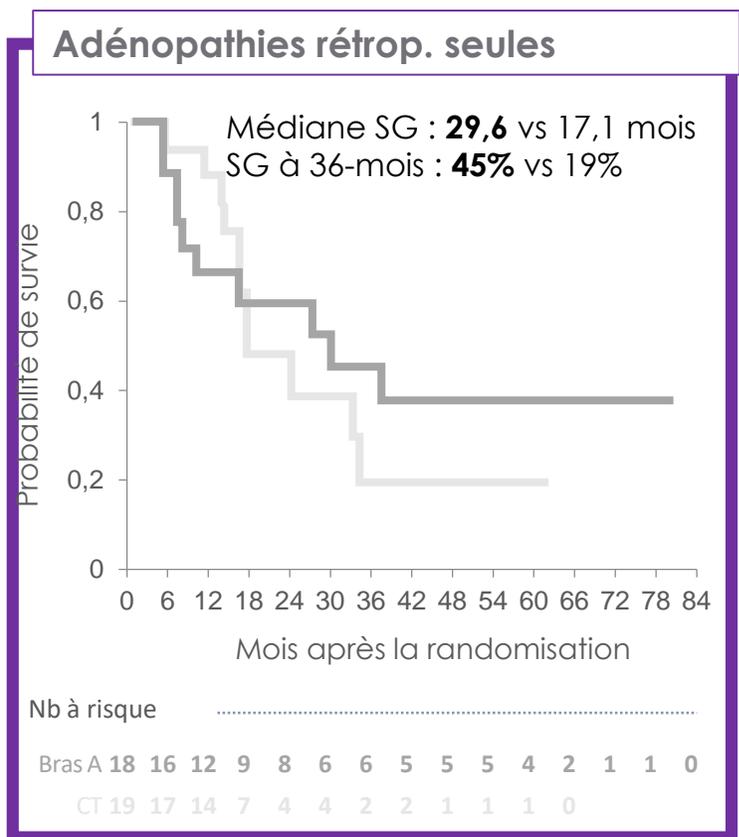
Objectif principal :  
survie globale



# ASCO 2024 : IKF-575/RENAISSANCE

Etude négative sur son critère de jugement principal : **pas d'amélioration de la survie globale**

- HR= 1,037 (0,691 – 1,556), p=0,8610



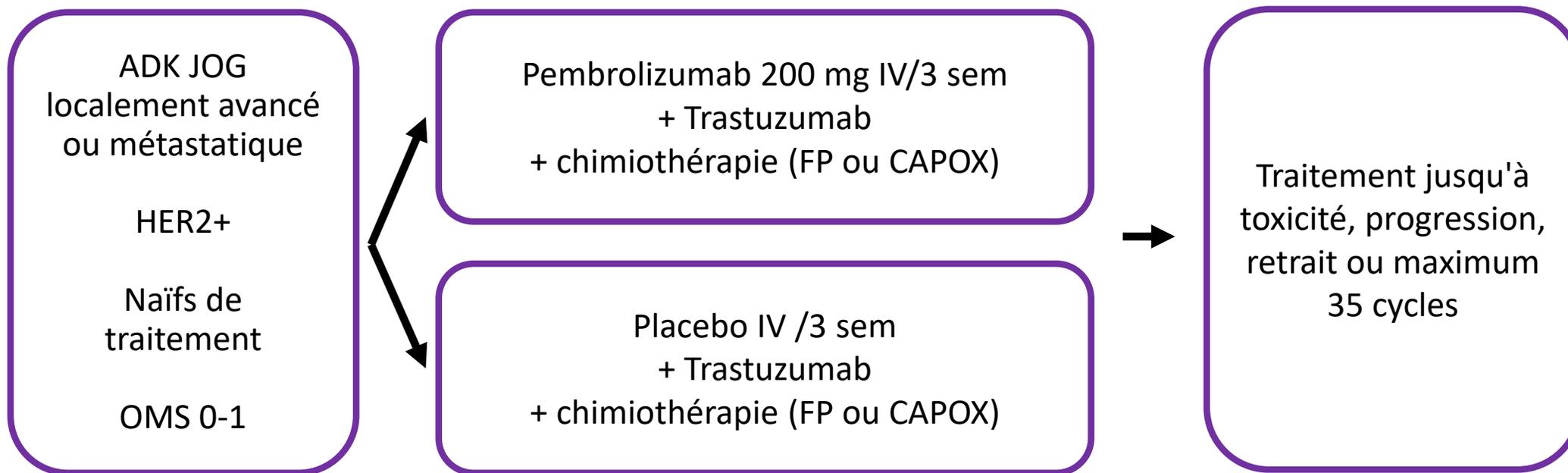
# ASCO 2024 : IKF-575/RENAISSANCE

## Les messages

- Pas d'intérêt de la chirurgie en situation oligo-métastatique.
- Métastases ganglionnaires rétropéritonéales isolées : sous-population d'intérêt potentiel ?
- Effet délétère de la non reprise de chimiothérapie post-op chez 1/3 des patients

# ESMO 2024 : MK 811 (analyse finale)

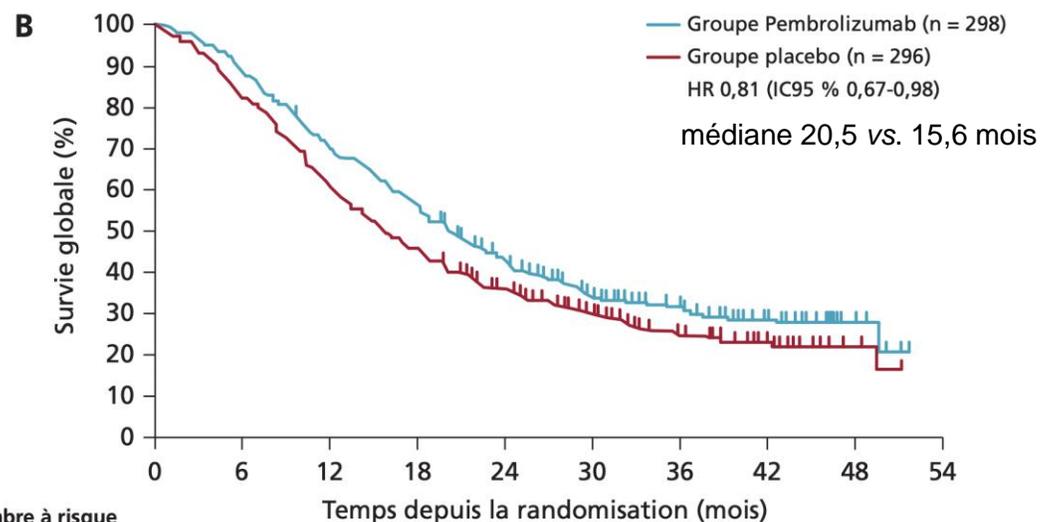
Objectif principal :  
survie sans progression + survie globale



# ESMO 2024 : MK 811 (analyse finale)

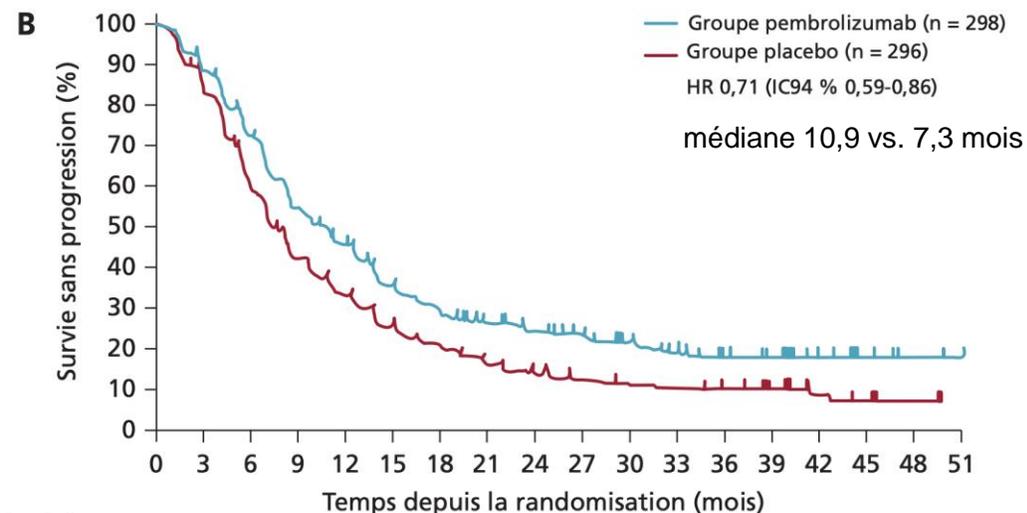
Amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en population globale  
 Différentiel plus important dans le sous groupe de patients CPS ≥ 1 (85 % des patients)

Survie globale CPS ≥ 1



Groupe	Nombre à risque (nombre censuré)									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Groupe pembrolizumab	298	265	207	166	115	78	58	37	7	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(13)	(28)	(43)	(59)	(88)	(94)
Groupe placebo	296	244	180	135	96	67	41	21	5	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(11)	(25)	(41)	(59)	(74)	(78)

Survie sans progression CPS ≥ 1



Groupe	Nombre à risque (nombre censuré)																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Groupe pembrolizumab	298	250	200	151	123	91	74	63	56	51	39	30	23	20	14	6	2	1
	(0)	(13)	(19)	(21)	(24)	(30)	(31)	(34)	(37)	(40)	(48)	(53)	(58)	(61)	(67)	(75)	(79)	(80)
Groupe placebo	296	231	152	100	78	58	45	34	28	20	18	16	14	10	6	4	2	0
	(0)	(19)	(36)	(43)	(44)	(46)	(48)	(50)	(51)	(56)	(57)	(57)	(59)	(63)	(66)	(67)	(69)	(71)

# ESMO 2024 : MK 811 (analyse finale)

## Les messages

- La double association (Pembrolizumab + Trastuzumab) à la chimiothérapie améliore significativement la survie globale chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne pour adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique HER2+ non résecable ou métastatique
- Bénéfice dans le sous groupe **CPS  $\geq$  1**
- Pas de sur toxicité
- **En attente de remboursement dans cette indication !**

# ESMO 2024 : Destiny-Gastric 03

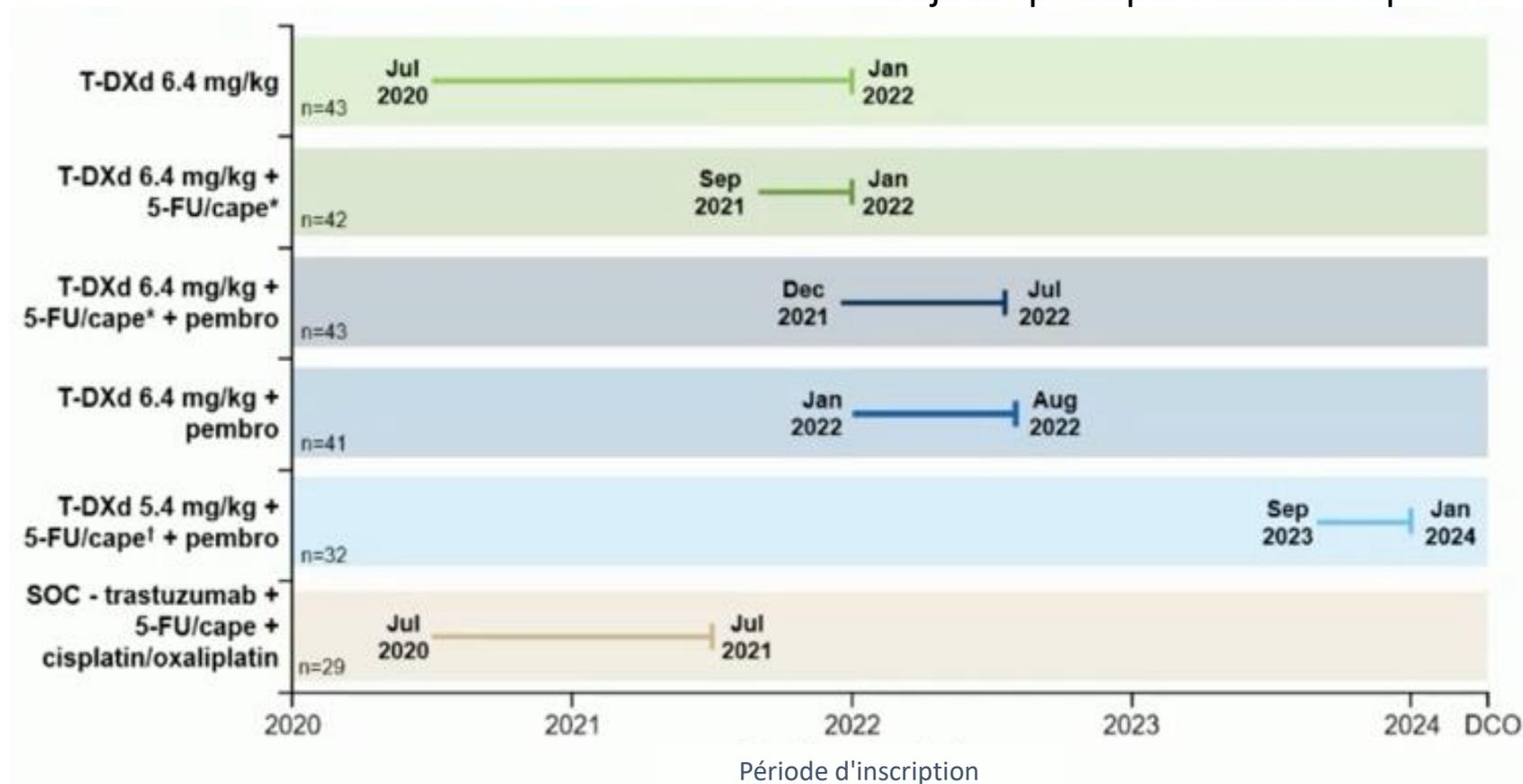
Objectif principal : taux de réponse

ADK œsophage /  
JOG / gastrique  
localement avancé  
ou métastatique

HER2+

Naïfs de  
traitement

OMS 0-1



## ESMO 2024 : Destiny-Gastric 03

Tous N=229		T-DXd 6,4 mg/kg N=43	T-DXd 6,4 mg/kg + 5-FU/cape 1000 mg/m <sup>2</sup> N=41	T-DXd 6,4 mg/kg + 5-FU/cape 1000 mg/m <sup>2</sup> + Pembro N=43	T-DXd 6,4 mg/kg + Pembro N=41	T-DXd 5,4 mg/kg + 5-FU/cape 750 mg/m <sup>2</sup> + Pembro N=32	SOC – trastuzumab + 5-FU/Cape + Cisplatin/oxaliplatin N=29
Suivi médian, mois		<b>17</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>18</b>
Durée de réponse médiane, mois (95% CI)		<b>18 (6-30)</b>	<b>20 (12-28)</b>	<b>17 (8-NE)</b>	<b>18 (5-21)</b>	<b>NE (2, NE)</b>	<b>14 (5-20)</b>
Ethnie, n (%)	• Asiatique	<b>49 (33-65)</b>	<b>78 (62-90)</b>	<b>58 (42-73)</b>	<b>63 (46-78)</b>	<b>59 (40-77)</b>	<b>76 (56-90)</b>
ORR confirmé, % (95% CI)	• CPS ≥1%	<b>57</b>	<b>77</b>	<b>70</b>	<b>78</b>	<b>62</b>	<b>85</b>
	• CPS <1%	<b>53</b>	<b>73</b>	<b>39</b>	<b>44</b>	<b>46</b>	<b>71</b>

*Signal en  
monothérapie*

*Plus d'efficacité  
en association  
avec la capé.*

*Toxicité*



# ESMO 2024 : Destiny-Gastric 03

## Les messages

- Signal d'efficacité intéressant en association à la chimiothérapie (fluoropyrimidines) et/ou immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne de traitement
- **Utilisation de la dose diminuée pour la phase III à venir ?**

# Claudine 18.2 (analyse finale)

Analyse poolée, 2 essais phase III évaluant Zolbetuximab + CAPOX (GLOW) + FOLFOX (SPOTLIGHT)

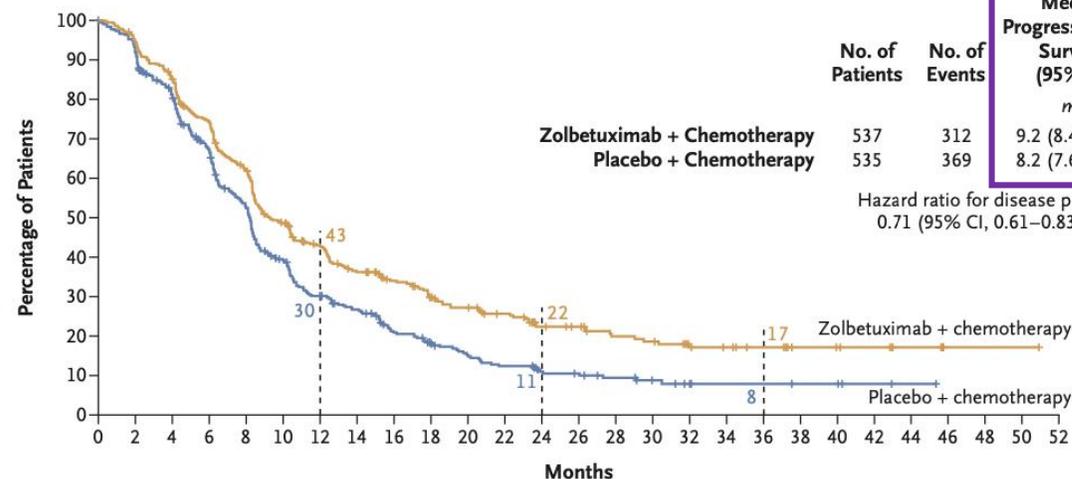
ADK JOG / gastrique localement avancé ou métastatique

HER2- Claudine 18.2+

Naïfs de traitement

OMS 0-1

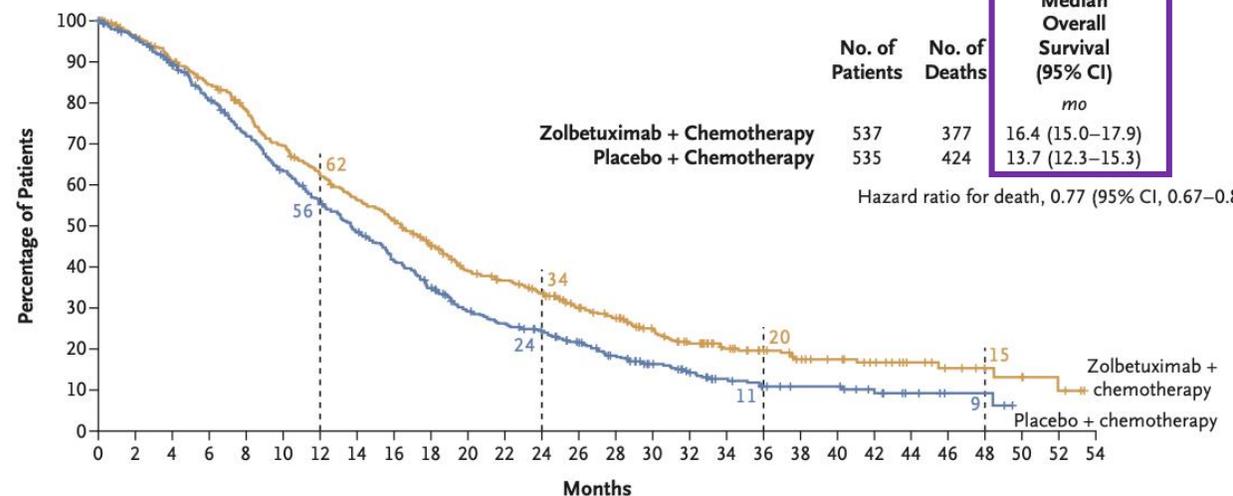
Progression-free Survival



No. at Risk

Zolbetuximab	537	459	397	321	249	183	145	120	100	82	72	58	42	39	31	28	21	19	16	11	10	8	5	1	1	1	0
Placebo	535	474	400	300	220	148	101	82	59	46	37	30	22	20	15	10	7	5	5	4	4	2	1	0	0	0	0

Overall Survival



# Claudine 18.2 (analyse finale)

## Les messages

- L'association chimiothérapie – Zolbetuximab améliore significativement les survies sans progression et globale chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne pour adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique HER2- non résécable ou métastatique, surexprimant la Claudine 18.2
- Toxicité digestive un peu plus présente dans le bras traitement
- **En attente AMM ? (obtenue par la FDA 18.10.24)**

