



HAL
open science

Le protocole FLOT est-il le nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire des cancers de l'estomac ?

Antoine Adenis, Emmanuelle Samalin, Thibault Mazard, Fabienne Portales,
Anne Mourregot, Marc Ychou

► To cite this version:

Antoine Adenis, Emmanuelle Samalin, Thibault Mazard, Fabienne Portales, Anne Mourregot, et al.. Le protocole FLOT est-il le nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire des cancers de l'estomac?. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.54 - 60. 10.1016/j.bulcan.2019.12.005 . hal-03489588

HAL Id: hal-03489588

<https://hal.science/hal-03489588>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Le protocole FLOT est-il le nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire des cancers de l'estomac ?

Does the FLOT regimen a new standard of perioperative chemotherapy for localized gastric cancer?

**Antoine ADENIS*, Emmanuelle SAMALIN, Thibault MAZARD,
Fabienne PORTALES, Anne MOURREGOT, Marc YCHOU**

Institut du Cancer de Montpellier, 208 Avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

* **Auteur correspondant** : Antoine Adenis

Institut du Cancer de Montpellier, 208 Avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

e-mail : antoine.adenis@icm.unicancer.fr

Résumé

L'étude FLOT-4 montre qu'une chimiothérapie péri-opératoire avec 5-fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine et docétaxel (FLOT) augmente la survie des cancers de l'estomac, par rapport à une chimiothérapie de référence associant épirubicine, cisplatine et 5-fluorouracile (ou capécitabine) (ECF/ECX). FLOT serait-il ainsi devenu le nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire des cancers de l'estomac ? Sept cent seize patients ont été inclus dans cette étude randomisée. Trente-sept pour cent des patients du groupe ECF/ECX et 46 % des patients du groupe FLOT ont reçu l'intégralité du traitement prévu (4 cures de FLOT ou 3 cures d'ECF/ECX avant et après chirurgie). L'objectif initial de FLOT-4 a été atteint ; FLOT réduit significativement la mortalité par comparaison avec ECF/ECX (HR : 0,77 ; IC95 % : 0,63-0,94 ; p=0,012). La médiane de survie est accrue de 15 mois par FLOT (50 mois vs. 35 mois). FLOT se révèle également supérieur à ECF/ECX en taux de résection complète, en taux de réponse pathologique complète et en survie sans maladie. Le profil de toxicité des 2 traitements est différent ; à FLOT les diarrhées, les leuco-neutropénies (en particuliers sévères, 51 %), les infections (18 % d'infections sévères), la neuropathie périphérique, et à ECF/ECX les vomissements sévères, les nausées, les troubles thromboemboliques et les anémies sévères. FLOT n'entraîne pas plus d'événements indésirables graves, de décès toxiques, et de morbi-mortalité post-opératoire qu'ECF/ECX. FLOT est bien le nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire des cancers de l'estomac. Des interrogations subsistent toutefois dans la possibilité de transposer son utilisation en pratique quotidienne chez tous les patients.

Mots-clés : chimiothérapie péri-opératoire, cancer de l'estomac, docétaxel

Abstract

FLOT-4 study recently reports that in patients with gastric cancer, perioperative chemotherapy with 5-fluorouracile, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT regimen) increases survival over standard ECF/ECX regimen (epirubicine, cisplatin and 5-fluorouracile [or capecitabine]). Does this study, make FLOT a new standard of perioperative chemotherapy for localized gastric cancer? Seven hundred and sixteen patients were included into that randomized study. Thirty seven per cent and 46 % of the patients received the full planned treatment in the ECF/ECX group and in the FLOT group, respectively. The primary aim of FLOT-4 was met as FLOT significantly reduced the relative risk of death vs. ECF/ECX (HR: 0.77; 95%CI: 0.63-0.94; p=0.012). Median survival is increased by 15 months with FLOT (50 months vs. 35 months). FLOT also provided better complete resection rates, better complete response rates, and better disease-free survival than ECF/ECX. FLOT is more likely associated with the following adverse events: diarrheas, leuco-neutropenia (including 51 % of severe ones), infections (including 18 % of severe ones), and peripheral neuropathy. On the contrary, ECF/ECX provided more likely severe nausea and vomiting, severe anemia, and thromboembolic events. Overall, the number of patients with related serious adverse events (including those that

occurred during hospital stay for surgery) was similar in the two groups, as was the number of toxic deaths and postoperative deaths. FLOT should be regarded as the recommended perioperative chemotherapy for patients with gastric cancer or adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. However, some doubts remain as regards of its use in the daily practice for unselected patients.

Keywords : perioperative chemotherapy, gastric cancer, docetaxel

Introduction

Si la plupart des recommandations pour la pratique clinique recommandent aujourd'hui la gastrectomie avec curage D2 (sans splénectomie) comme standard de prise en charge chirurgicale des cancers de l'estomac stades II-III (1, 2), il n'en demeure pas moins que la seule exérèse du site tumoral et de son environnement ganglionnaire ne suffit pas pour éviter toutes les récurrences tumorales. Ainsi, plus d'un tiers des patients rechutent avant 5 ans avec une médiane de survie sans rechute proche de 3 ans (3, 4). C'est dans ces conditions qu'ont été développées différentes stratégies multimodales à même de réduire le risque de rechute, comme la radiochimiothérapie postopératoire (un peu tombée en désuétude aujourd'hui) (5), la chimiothérapie adjuvante (très populaire en Extrême Orient) (6) ou la chimiothérapie péri-opératoire (largement adoptée à travers le monde) (7, 8) basée sur l'administration d'un sel de platine et d'une fluoropyrimidine avant et après la chirurgie. L'étude anglaise MAGIC a ainsi été la première à montrer un bénéfice significatif de survie (survie à 5 ans, 36 % vs 23 %) en faveur d'une chimiothérapie péri-opératoire associant 5-fluorouracile, cisplatine et épirubicine (ECF), par rapport à la chirurgie seule, dans une population de patients porteurs de cancers gastriques (75 % des patients de l'étude) et de la jonction œsogastrique (JOG) (25 % des patients) (7) (**Table 1**). Le même groupe a ensuite rapporté que la capécitabine et l'oxaliplatine pouvaient se substituer respectivement au 5-fluorouracil et au cisplatine, sans dommage sur l'efficacité (9). L'étude française FNCLCC Accord 07 - FFCD (25 % de cancers de l'estomac et 75 % de cancers de la JOG) est venue dans un second temps confirmer le bénéfice de survie obtenu par la chimiothérapie péri-opératoire, en rapportant une réduction du risque de décès de 31 % chez les patients traités par 2 ou 3 cycles de cisplatine et de 5-fluorouracile avant et après résection chirurgicale, par rapport à la chirurgie seule (8) (**Table 1**). C'est sur la base des résultats de ces 2 études randomisées que la chimiothérapie péri-opératoire à base de sel de platine et d'une fluoropyrimidine devint un standard de prise en charge des cancers gastriques et des cancers de la JOG de stade II-III (2, 10).

Récemment, le groupe allemand AIO a rapporté les résultats de l'étude FLOT-4 montrant que l'association d'un sel de platine (l'oxaliplatine), d'une fluoropyrimidine (le 5-fluorouracil en continu sur 24 heures) et d'un taxane (le docétaxel) (protocole FLOT), accroissait significativement la survie

de patients pris en charge par chimiothérapie péri-opératoire pour un cancer de l'estomac ou de la JOG, par rapport à une chimiothérapie associant épirubicine, cisplatine et 5-fluorouracile (ou capécitabine) (11, 12) (**Table 1**). **Sur la base de cette seule étude, le protocole FLOT serait-il ainsi devenu le nouveau standard de traitement péri-opératoire des cancers de l'estomac ?**

FLOT-4

Le docétaxel s'étant révélé efficace dans les cancers gastriques en première ligne métastatique (docétaxel, cisplatine, et 5-fluorouracile [DCF] administrés toutes les 3 semaines) et en seconde ligne métastatique (monothérapie ou association avec le ramucirumab) après échec d'un traitement à base de sel de platine et d'une fluoropyrimidine, nos collègues allemands ont cherché à étudier cette combinaison thérapeutique en situation péri-opératoire pour des cancers localisés opérables. La toxicité du protocole DCF initial a poussé Al-Batran et al. (12, 13) à faire évoluer ce traitement, remplaçant le cisplatine par l'oxaliplatine et administrant le 5-fluorouracile sur 24 heures toutes les 2 semaines (sans modifier pour autant la dose-intensité du 5-Fluorouracile du DCF) (**Table 2**), afin d'en améliorer la tolérance d'ensemble (12, 13). FLOT-4 est une étude académique randomisée de phase 2-3 ayant comparé la chimiothérapie de référence ECF/ECX (épirubicine, cisplatine, 5-fluorouracile en continu 24 heures/24 heures ou capécitabine ; 3 cycles toutes les 3 semaines avant et après chirurgie d'exérèse) à une chimiothérapie expérimentale FLOT (5-fluorouracil en continu sur 24 heures, acide folinique, oxaliplatine et docétaxel ; 4 cycles toutes les 2 semaines avant et après chirurgie d'exérèse) (11, 12, 13) (**Table 2**). Aucune prophylaxie primaire par facteur de croissance granulocytaire n'était prévue. Des procédures de report de chimiothérapie et/ou de réduction de dose étaient prévues en cas de toxicité sévère. En particulier, dans le bras FLOT, la chimiothérapie pouvait être administrée pour peu qu'il y ait au moins 3 000 leucocytes (le taux de neutrophiles n'était pas un facteur limitant) et 100 000 plaquettes. La chirurgie était programmée 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie pré-opératoire. L'objectif principal de la partie phase 2 de FLOT-4 était l'estimation du taux de réponse pathologique complète (ypCR). L'hypothèse qui prévalait était que FLOT serait associé à un taux de ypCR de 15 %, alors que le traitement standard produirait un taux de ypCR de 5 % (13). Les patients présentaient tous un adénocarcinome gastrique ou de la JOG au minimum stade cT2 et/ou un envahissement ganglionnaire de proximité (cN+), sans métastases associées. Le *staging* tumoral comportait une évaluation clinique, une endoscopie digestive haute, une échographie et un scanner thoraco-abdominopelvien, la coelioscopie exploratrice étant optionnelle. L'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude sont listés **Table 3**. Quatre facteurs de stratification étaient prédéterminés : la localisation tumorale (estomac vs JOG Siewert 1 vs JOG

Siewert 2-3), la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire lors du staging clinique, l'état général du patient (OMS 0 ou 1 vs OMS 2), et l'âge (<60 vs 60-69 vs ≥70). L'analyse en intention de traiter modifiée menée sur 265 des 300 premiers patients randomisés a permis de recenser plus de ypCR avec FLOT qu'avec ECF/ECX (20/137 [16 %] vs 8/128 [6 %], p=0,02) (13), ce qui a autorisé la poursuite de l'étude en phase 3 avec pour objectif l'étude de la survie globale. L'hypothèse était alors que FLOT permettrait de réduire le risque de décès de 24 % par rapport au traitement standard ECF/ECX. Les objectifs secondaires incluaient l'étude du taux de résection complète (résection R0) et de la morbi-mortalité chirurgicale, l'estimation de la survie sans maladie (rechute ou décès), et la description des effets indésirables. La population à l'étude dans cette phase II/III (ECF/ECX : 360 patients, FLOT : 356 patients) comportait un nombre de cancers gastriques (n=318) et de cancers de la JOG (n=398) quasi identique, ce qui est assez représentatif de l'augmentation du nombre des cancers proximaux observée cette dernière décennie dans les pays occidentaux. Les caractéristiques cliniques des 2 groupes de patients étaient comparables. Quarante-huit pour cent des patients du groupe ECF/ECX et 90 % des patients du groupe FLOT ont achevé leur chimiothérapie pré-opératoire. Le pourcentage de patients ayant eu au moins une modification de dose pendant la chimiothérapie pré-opératoire était plus élevé dans le bras ECF/ECX que dans le bras FLOT (31 % vs 19 %). Vingt et un pour cent des patients du groupe ECF/ECX et 34 % des patients du groupe FLOT ont reçu des facteurs de croissances granulocytaires en guise de prophylaxie secondaire. Trente-sept pour cent des patients du groupe ECF/ECX et 46 % des patients du groupe FLOT ont finalement reçu l'intégralité du programme de chimiothérapie prévu. Quarante-huit pour cent des patients du groupe ECF/ECX et 94 % des patients du groupe FLOT ont pu bénéficier de la résection de leur tumeur. Une résection R0 était constatée chez 78 % des patients du groupe ECF/ECX et chez 85 % des patients du groupe FLOT. Une proportion plus élevée de patients du groupe FLOT avait un stade tumoral inférieur ou égal à ypT1 (25 % vs 15 %) et/ou présentait une stérilisation ganglionnaire ypN0 (49 % vs 41 %). La survie des 356 patients du groupe FLOT était accrue par rapport à celle des 360 patients du groupe ECF/ECX (HR : 0,77 ; IC95 % : 0,63-0,94 ; p=0,012 ; survie médiane 50 mois) [38,3- non atteinte] vs 35 mois [27,4-46,3]. L'effet relatif de FLOT sur la survie était retrouvé dans les différents sous-groupes d'intérêt comme la localisation tumorale (estomac vs JOG Siewert 1 vs JOG Siewert 2-3), l'état général du patient (OMS 0 ou 1 vs OMS 2), la classification histologique de Lauren (forme intestinale ou diffuse) ou l'âge (<60 vs 60-69 vs ≥70), avec des tests d'interaction tous négatifs. Le suivi médian des patients était de 43 mois dans les 2 groupes. La survie sans maladie des patients du groupe FLOT était accrue par rapport à celle des patients du groupe ECF/ECX (HR : 0,75 ; IC95 % : 0,62-0,91 ; p=0,0036 ; survie sans maladie médiane 30 mois vs 18 mois). Certaines toxicités sévères (grades 3 et 4) étaient plus volontiers retrouvées chez les patients exposés à ECF/ECX (nausées : 16 % vs 7 % ; vomissements : 8 % vs 2 % ; événements thromboemboliques : 6 % vs 3 % ;

anémie : 6 % vs 3 %) alors que d'autres étaient plus fréquentes avec FLOT (infections : 18 % vs 9 % ; neutropénie : 51 % vs 39 % ; diarrhée : 10% vs 4 % ; neuropathie : 7 % vs 2 %). L'incidence des complications post-opératoires et des décès post-opératoires (2 % dans le bras FLOT) ainsi que la durée d'hospitalisation étaient identiques entre les 2 bras de traitement. Enfin, l'incidence des événements indésirables graves était identique (27 %) dans les 2 groupes de patients (12).

Discussion

L'objectif initial de FLOT-4 a été atteint. FLOT réduit significativement la mortalité des patients par comparaison avec le traitement de référence ECF/ECX. La médiane de survie est accrue de 15 mois par FLOT, et ce traitement procure une augmentation de 9 % de patients vivants à 5 ans. Ce bénéfice de survie n'est pas lié à un traitement de référence dont l'efficacité serait moindre que prévu, car la survie des patients du groupe ECF/ECX est tout à fait conforme (voire meilleure) à celle précédemment rapportée (7, 14). Le bénéfice de FLOT est par ailleurs observé à la fois dans le sous-groupe des patients porteurs d'un cancer de l'estomac et dans le sous-groupe des patients porteurs d'un cancer de la JOG. Dans ce dernier cas, la radiochimiothérapie concomitante suivie de chirurgie comme dans l'étude CROSS demeure aussi une option thérapeutique valide, en particulier pour les JOG Siewert 1-2 (15, 16). Comme il est bien difficile de produire une comparaison indirecte entre 2 études indépendantes, et que le bénéfice de survie apporté par FLOT et le régime CROSS semble proche (**Table 4**), il nous faudra attendre le résultat des études randomisées en cours comme ESOPEC (17) ou neoAEGIS (18) pour identifier la meilleure approche thérapeutique dans les cancers de la JOG résécables. De même, l'observation d'un bénéfice de survie du même ordre que celui observé avec FLOT dans la cohorte complète chez des patients différenciés par l'âge, l'état général, le stade clinique tumoral et ganglionnaire et l'histologie, témoigne de l'applicabilité de FLOT à une large palette de situations cliniques. Le bénéfice de survie obtenu par FLOT est par ailleurs conforté par une supériorité en taux de résection R0, en taux de ypCR et en survie sans maladie.

Il est accepté de tous que l'ajout du docétaxel à une bi-chimiothérapie comportant un sel de platine et une fluoropyrimidine accroît la toxicité du traitement médical, en situation métastatique (19, 20) comme en situation péri-opératoire (21). Délivrer le 5-Fluorouracile sur 48 heures plutôt que sur 24 heures, tout en conservant l'intensité de dose des différents cytotoxiques, est une voie d'amélioration possible du rapport risque/bénéfice de la combinaison docétaxel/5-fluorouracile/oxaliplatine en cours d'exploration par différents groupes (22, 23). Toutefois, force est de constater que dans FLOT-4, FLOT n'entraîne pas plus d'événements indésirables graves, pas plus de décès toxiques, et pas plus de morbi-mortalité post-opératoire qu'ECF/ECX. Le profil de toxicité

des 2 traitements est simplement différent ; à FLOT les diarrhées, les leuco-neutropénies (en particuliers sévères, 51 %), les infections (18 % d'infections sévères), la neuropathie périphérique, et à ECF/ECX les vomissements sévères, les nausées, les anémies sévères et les troubles thromboemboliques. Si la fréquence globale et l'intensité des effets indésirables des 2 traitements se trouvent être comparables, d'où vient alors –sans remettre en question la qualité de l'étude FLOT-4 - le sentiment partagé par la communauté médicale que FLOT est un traitement plus toxique en pratique quotidienne que ce qui est décrit dans l'étude princeps ? De fait, certaines situations sont susceptibles de réduire la clairance du docétaxel et peuvent incidemment se trouver distribuées différemment dans la population générale que dans la population des patients inclus dans FLOT-4, ce qui pourrait expliquer cette plus grande fréquence et intensité des effets indésirables chez les patients traités au quotidien. Il s'agit d'un taux élevé d' α 1-glycoprotéine acide observé dans les syndromes inflammatoires, d'une hypo-albuminémie en lien avec la dénutrition, ou encore de polymorphismes de CYP3A4, un cytochrome impliqué dans le métabolisme du docétaxel (24). De plus, il ne serait pas inutile de pouvoir disposer d'une analyse post-hoc de la toxicité de FLOT dans des populations spécifiques comme les patients de plus de 65 ans ou les patients OMS-2. Enfin, on peut regretter de ne pas disposer d'une étude de la qualité de vie. À ce sujet, dans l'étude de faisabilité qui a précédé FLOT-4 et qui comparait une trichimiothérapie avec docétaxel (FLOT) à une bichimiothérapie sans docétaxel (FLO) en guise de traitement péri-opératoire, il a été rapporté un pourcentage de dégradation significative (supérieure à 10 points) du score global de qualité de vie de l'EORTC trois fois plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans exposés à FLOT (FLOT, 54 % ; FLO 18 %) dans les 8 premières semaines de traitement (21).

Conclusion

FLOT est bien le nouveau standard de chimiothérapie péri-opératoire des cancers gastriques et de la JOG et a été intégré dans les référentiels français (2) et européen (1). Des interrogations subsistent toutefois dans la possibilité de transposer son utilisation chez tous les patients. En pratique, la plus grande attention doit être apportée à la sélection des patients (coller aux critères d'inclusions et d'exclusions de FLOT-4, repérer les fragilités des sujets les plus âgés) et au suivi en cours de traitement (prophylaxie primaire par facteurs de croissance granulocytaires, respect des procédures de report de chimiothérapie et/ou de réduction de dose en cas de toxicité sévère).

Conflits d'intérêts : aucun

Références

1. Smyth E, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D on behalf of the ESMO guidelines committee. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2016, 27 (Supplement 5), v38-v49.
2. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2018, Aug;50(8):768-779. doi: 10.1016/j.dld.2018.04.025
3. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999 Mar 25;340(12):908-14.
4. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch DD trial. *Lancet Oncol* 2010, 11, 439-449.
5. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001, 345, 725-730.
6. The Gastric Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010, 303, 1729-1737.
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
8. Ychou M, Louvet C, Ries P, et al. 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. *J Clin Oncol* 2014 Nov 1;32(31):3520-6.
9. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced oesophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008, 358, 36-46.
10. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnostic, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2016, 27 (supplement 5), v38-v49.
11. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017;35 (suppl; abstr 4004).
12. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J et al. 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. *Lancet* 2019, 393, 1948-1957
13. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-

oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016 Dec;17(12):1697-1708.

14. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017 Mar;18(3):357-370
15. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI et al. CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012 May 31;366(22):2074-84
16. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI et al. CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1090-1098.
17. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*. 2016 Jul 19;16:503.
18. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer* 2017;17:401.
19. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006 Nov 1;24(31):4991-7
20. Uson Junior PL, Santos VM, Bugano DD, Victor ED, Rother ET et al. Systematic review and meta-analysis of docetaxel perioperative chemotherapy regimens in gastric and esophagogastric tumors. *Sci Rep* 2019, 9:15806.
21. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Jäger E et al. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer* 2013, 108, 519-526
22. Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, Wadhwa R, Elimova E et al. A Phase I/II Study of Docetaxel, Oxaliplatin, and Fluorouracil (D-FOX) Chemotherapy in Patients With Untreated Locally Unresectable or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction. *Am J Clin Oncol* 2018 Apr;41(4):321-325.
23. Pernet S, Dubreuil O, Aparicio T, Le Malicot K, Tougeron D et al. Efficacy of a docetaxel-5FU-oxaliplatin regimen (TEFOX) in first-line treatment of advanced gastric signet ring cell carcinoma: an AGEO multicentre study. *Br J Cancer* 2018 Aug;119(4):424-428
24. Hirth JA, Watkins PB, Strawderman M, Schott A, Bruno R et al. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clin Cancer Res* 2000, 6, 1255-1258.

Table 1: Etudes randomisées de chimiothérapie péri-opératoire des adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique (JOG)

Table 2 : protocole FLOT

Table 3: Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude FLOT-4

Table 4: Etudes FLOT-4 et CROSS (* jonction œsogastrique, **ne concerne que les adénocarcinomes, *** ≤ ypT1, **** concerne l'ensemble des patients de l'étude) (Sw : Siewert)

Table 1: Etudes randomisées de chimiothérapie péri-opératoire des adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique (JOG)

Etude	n	localisation	Design de l'étude	Survie globale
MRC-MAGIC	503	estomac 75% JOG 25%	ECF/ECX péri-opératoire, 3 cy. vs. chirurgie	HR 0.75, p=0.009
FNCLCC Accord07-FFCD	224	estomac 25% JOG 75%	FP péri-opératoire, 2 à 3 cy. vs. chirurgie	HR 0.69, p=0.02
AIO-FLOT4	716	estomac 44% JOG 56%	FLOT péri-opératoire, 4 cy. vs ECF/ECX péri-opératoire, 3 cy.	HR 0.77, p=0.012

Table 2 : protocole FLOT

Docetaxel 50 mg/m², IV dans 240 ml NaCl 0,9% sur 1h, J1

Oxaliplatine, 85 mg/m², IV dans 500 ml de SGI 5% sur 2h, J1

Leucovorine, 200 mg/m², IV dans 250 ml de NaCl 0,9% sur 1h, J1

5-Fluorouracile en IV continu sur 24h, 2600 mg/m², J1

Cycle de 2 semaines

Table 3: Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude FLOT-4

Critères d'inclusion
<ul style="list-style-type: none">- Adenocarcinome gastrique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique, histologiquement prouvé, localement avancé (>T1) et/ou présence d'un envahissement ganglionnaire (N+), sans métastase (M0) et sans infiltration des structures adjacentes- Pas de résection antérieure de ce cancer- Pas d'administration antérieure de chimiothérapie- Age \geq 18 ans- OMS \leq 2- Patient médicalement opérable- En cas de suspicion de carcinose péritonéale, réalisation d'une cœlioscopie exploratrice pour exclure la carcinose péritonéale- Leucocytes > 3000/μl, plaquettes > 100000/μl, créatinine \leq 1,5 x la normale ou clairance de la créatinine > 50 ml/min- Fraction d'éjection systolique > 50%- Consentement écrit
Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">- Métastases ou infiltration des structures péri-gastriques. Patients non résécables. Les patients avec adénomégalies lombo-aortiques, mésentériques ou para-pancréatiques sont considérés comme métastatiques.- Rechute- Hypersensibilité connue ou contre-indications aux molécules suivantes : 5-fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine, cisplatine, epirubicine, docetaxel, capecitabine- Maladie coronarienne active, cardiomyopathie ou insuffisance cardiaque de stade III-IV- Autre cancer (datant de moins de 5 ans) à l'exception d'un cancer du col in situ ou d'un carcinome cutané basocellulaire- Toute maladie chronique sévère non contrôlée ou infection aiguë- Neuropathie périphérique de grade > 2- ASAT/ALAT > 3,5 x N, Phosphatases alcalines > 6 x N, bilirubine > 1,5 x N- Maladie inflammatoire du tube digestif- Participation à un autre essai thérapeutique- Grossesse ou lactation

Table 4: Etudes FLOT-4 et CROSS (* jonction œsogastrique, **ne concerne que les adénocarcinomes, *** ≤ ypT1, **** concerne l'ensemble des patients de l'étude) (Sw : Siewert)

Etude (n pts)	JOG*, %	Stade clinique	Mortalité post-op (vs. Control)	ypCR, %	Survie médiane sans rechute	Survie médiane	Survie à 5 ans
CROSS (368)	Sw1-2, 22%	cT3/T4: 84% cN+: 65%	6% (vs. 7%)	23%**	29.9 m**	43.2 m**	47%****
FLOT (716)	Sw1-3, 56%	cT3/T4: 83% cN+: 81%	5% (vs. 8%)	25%***	30 m	50 m	45%****