

# Association radio-chimiothérapie concomitante dans le cancer de l'œsophage

M.MAHIOU – ML RAHOU – S. MAZOUNI –

H.AIT MOHAND – M.AFIANE

Service d'Oncologie Radiothérapie CPMC

# Plan

- Introduction ( généralités)
- Rappel de la prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage.
- Association radio-chimiothérapie du cancer de l'oesophage ,résultats des essais.
- ARCC : expérience du service d'Oncologie Radiothérapie du CPMC.

# GENERALITES

- 3<sup>ème</sup> cancer digestif (côlon; estomac)
- Epidermoïde =80%
  - Association OH-TABAC
- Adénocarcinome=20% en augmentation
  - Association EBO
- En France : 5000 nouveaux cas par an  
3000 décès par an  
12H/1F
- Au dg > 50% des patients ont une atteinte gg
- 50% des patients auront une rechute métastatique
- Pronostic sombre+++ : 10% survie globale à 5 ans
- En amélioration depuis apparition de CT-RT → 25 % à 5 ans
- Association à cancer ORL dans 15% cas
- La chirurgie est le trt de référence ( seul 1/3 des malades peuvent bénéficier d'une résection à visée curative )

**RAPPEL**

**DE LA PRISE EN CHARGE**

**THERAPEUTIQUES DU CANCER DE**

**L'ŒSOPHAGE INFILTRANT**

# LA CHIRURGIE(1)

*plusieurs techniques possibles:*

- *Référence:*
  - Oesophagectomie transthoracique subtotale
  - Avec curage GG(au moins 6)
  - plastie gastrique
- *Alternatives:*
  - Oesophagectomie sans thoracotomie
  - Oesophagectomie avec thoracotomie et curage ganglionnaire extensif
  - Oesophagectomie avec pharyngolaryngectomie

# LA CHIRURGIE(2)

- Mais mortalité= 5 à 10%+++
- Mais morbidité= 25 à 30% surtout infectieuses et respiratoires
- Survie à 5 ans= 5 à 25% dépend du stade initial et Tx de R0

# TRAITEMENT MEDICAL EXCLUSIF (1)

- 1.RT
  - Seule < RT-CT
  - Etalée (5 sem) préférée au split course
  - Dose limitée à 50 Gy
  - Fractionnement 1,8 à 2 Gy /j ; 5 j/semaine
- 2. CT
  - 5FU continu 1000mg/m<sup>2</sup> /j J1 à J4 ou J5
  - CDDP 75 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 ou J2
  - Cycle tous les 21 ou 28 jours (sem 1 à 11)

# TRAITEMENT MEDICAL EXCLUSIF (2)

## *Alternatives*

- RT seule si CI CT
- Split course possible en situation palliative
- Curiethérapie à haut débit de dose possible (désobstruction) mais contraintes techniques

# TRAITEMENT MEDICAL et CHIRURGIE

- RT adjuvante pré ou post opératoire
  - pas d'indication actuellement(A)
- RT-CT adjuvante ou néo adjuvante pas prouvée (C)
  - prescription dans essais prospectifs
- Chirurgie de recours après RT-CT des Tumeurs localement évoluées (T3 T4 N0 N1) *essai FFCD 9102+Stahl*
  - à discuter++ selon réponse au TT
    - si répondeurs: poursuite RT-CT
    - si non répondeurs : chir de rattrapage

# CHIMIOThERAPIE(1)

## NEOADJUVANTE OU ADJUVANTE

- *Néo adjuvant:*

2 cures pré-opératoire de 5 FU continu+Cisplatine  
essais contradictoires (B ou C).

- *Adjuvant:*

2 cures post-opératoires 5 FU continu + Cisplatine  
chez patients BEG N+ sur la pièce d'exerese (C).

# CHIMIOThERAPIE(2)

## PALLIATIVE DES CANCERS META+

- essais phase II nombreux montrent efficacité de la CT *mais peu d'études randomisées+++*
- Pas de comparaison à des TT symptomatiques
- Pas de différence de chimiosensibilité entre ADK et Epidermoïde
- *Référence:*
  - 5FU continu 1000mg/m<sup>2</sup>/24 H J1àJ4 ou J5
  - Cisplatine 75 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 ou J2(ou fractionné 5 jours)
  - Cycle ts les 21 ou 28 jours
- *Alternatives*
  - LV5FU2-Cisplatine
  - Navelbine ± Cisplatine pour les Epidermoïde
  - LV5FU2- CPT11 en 2ème ligne patient BEG demandeurs, informés

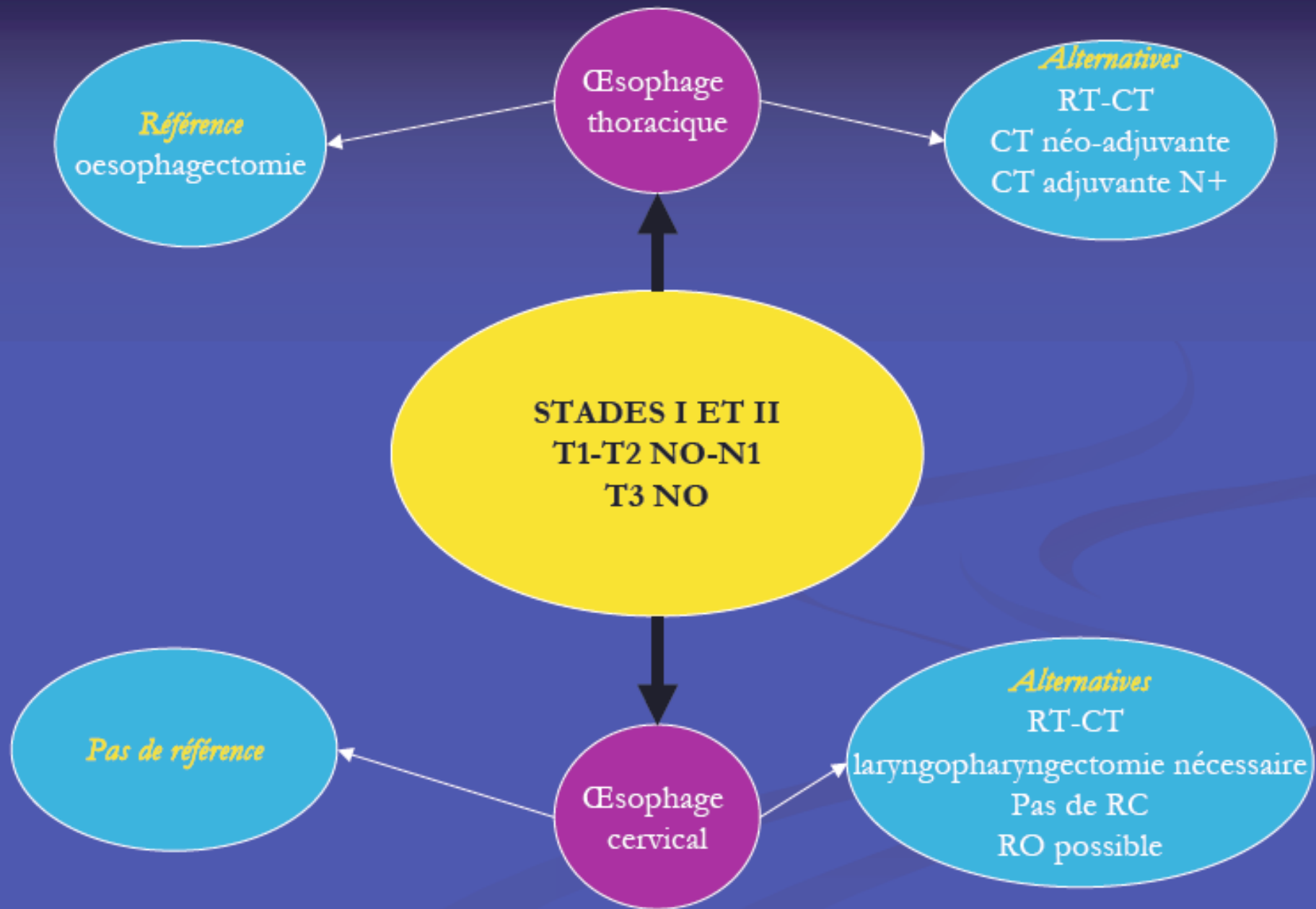
# TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE PALLIATIF

- **Techniques multiples**
  - Endoprothèses+++ (technique la plus utilisée)
  - Dilatations oesophagiennes : efficacité transitoire
  - Techniques de destruction tumorale (laser, curiethérapie...)
- **Indiscutable**
  - endoprothèse couverte en cas de fistule oesorespiratoire
  - pas d'endoprothèse si pôle supérieur à moins de 2 cm de la bouche oesophagienne
  - pas de laser si tumeur infiltrante

# INDICATION DU TRAITEMENT EN FONCTION DU TNM ET DU TERRAIN

# DEUX QUESTIONS AVANT TOUT TRAITEMENT

- Est ce que le patient est opérable?
  - rôle de l'évaluation du terrain+++
- Est ce que la lésion est résécable?
  - rôle du bilan d'extension+++



**STADE III**

**T3N1**

**T4N0**

**T4N1**

*Référence*

RT-CT

*Alternatives*

Oesophagectomie complémentaire  
après réévaluation

Oesophagectomie 1<sup>ère</sup>

Si CI RT-CT

CT néo adjuvante

Cancer inopérable non  
métastatique

Pas d'envahissement  
trachéo-bronchique

*Référence*  
RT-CT

*Alternative*  
RT seule  
si CI CT

# Cancer inopérable non métastatique

Envahissement trachéo-bronchique

Sans fistule

Avec fistule

*Pas de référence*

*Alternatives*  
CT puis  $\pm$  RT-CT  
RT puis  $\pm$  RT-CT  
Traitement endoscopique

*Référence*  
Endoprothèse oeso  
 $\pm$  trachéale

*Alternatives*  
Jejunostomie  
Nutrition parentérale

**CANCER METASTATIQUE  
ETAT GENERAL CONSERVE  
OMS 0-2**

Pas de références

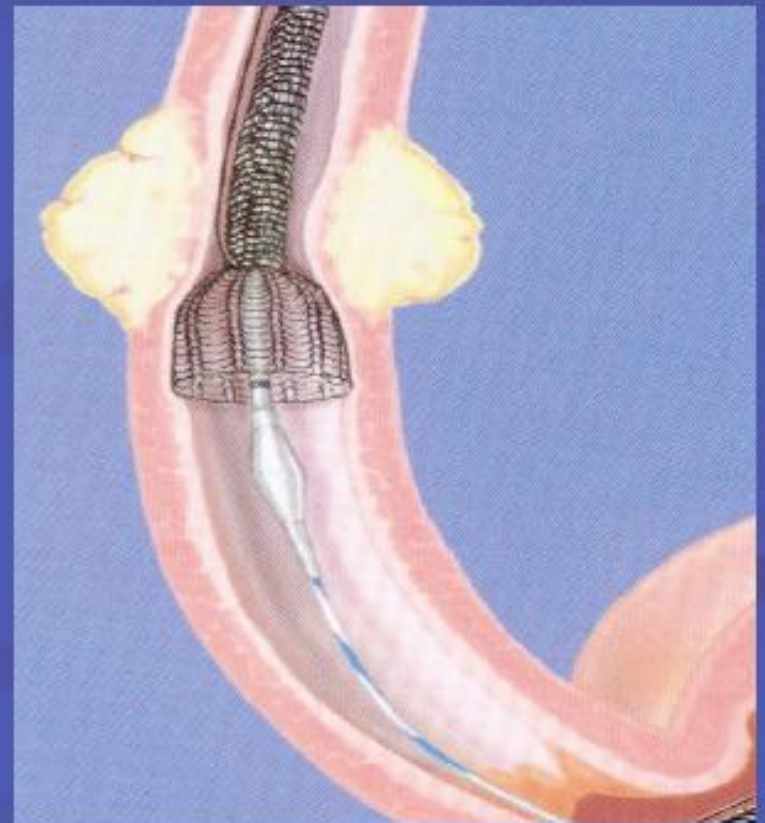
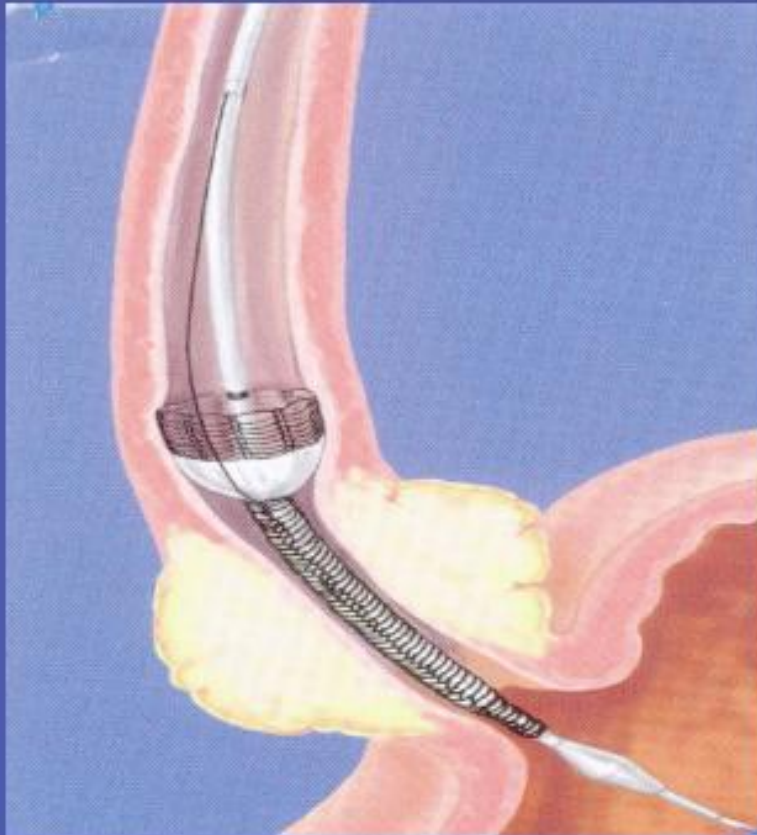
**Alternatives**  
Fonction de la dysphagie

*Dysphagie importante*  
RT-CT puis +/- CT seule  
CT et TT endoscopique  
TT endoscopique

*Dysphagie absente ou peu importante*  
CT +/- RT si aggravation  
TT symptomatique

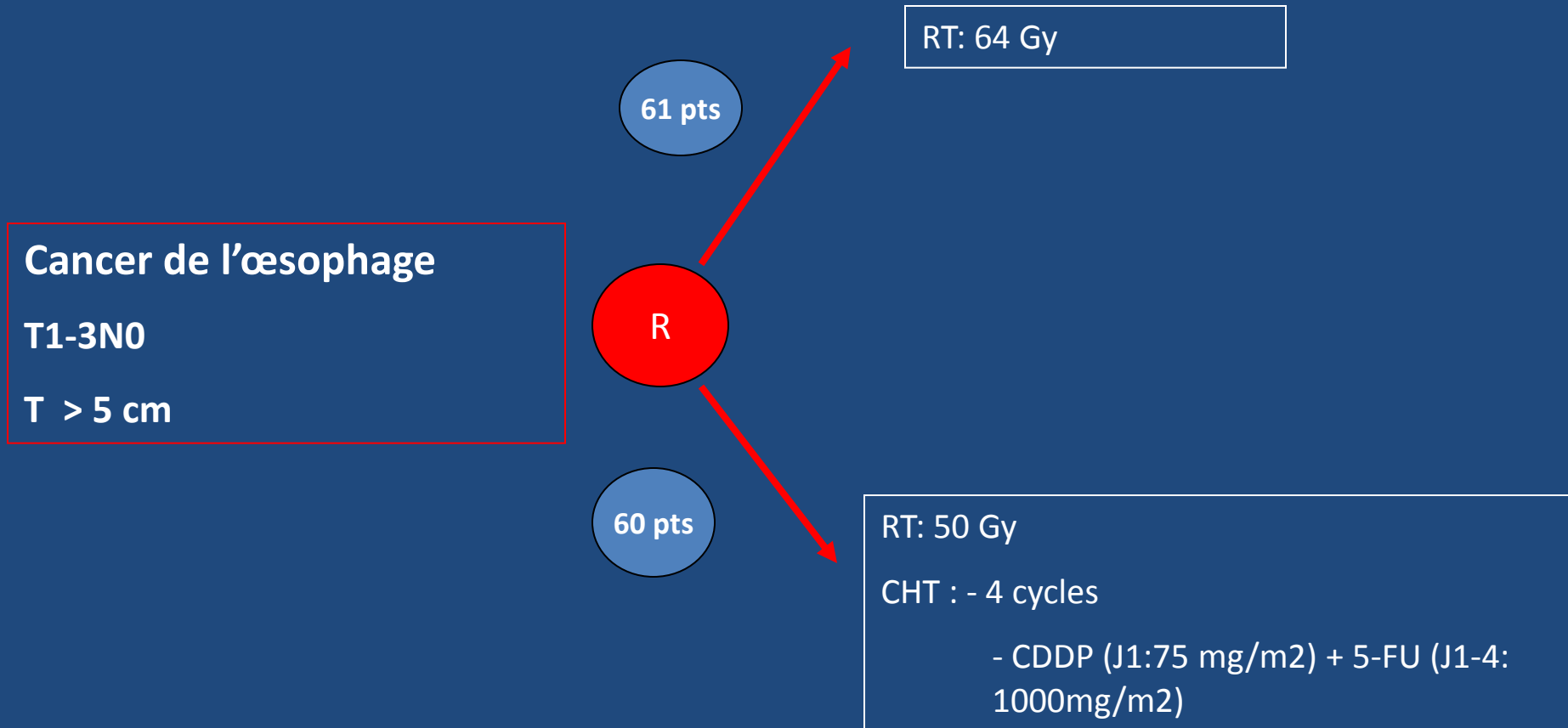
**CANCER METASTATIQUE  
ETAT GENERAL ALTERE  
OMS 3-4**

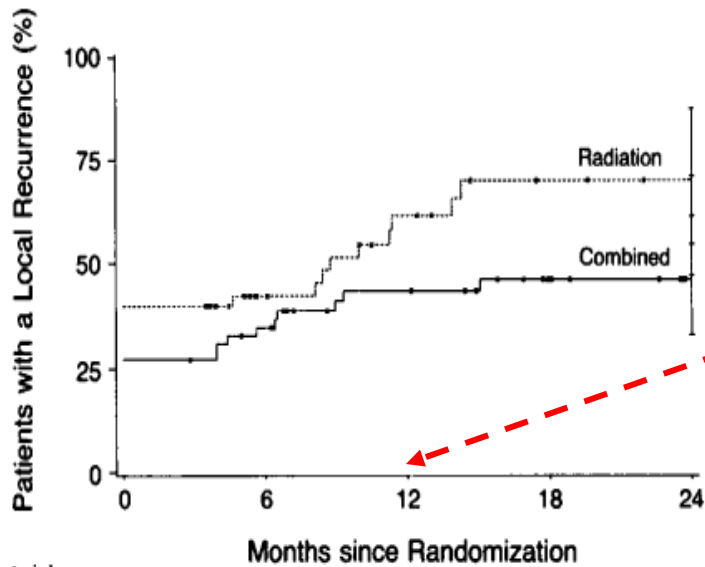
- Référence= TT endoscopique
  - Technique la plus utilisée=endoprothèse



ASSOCIATION CONCOMITANTE  
RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE  
RÉSULTATS DES ESSAIS

# RTOG 85-01





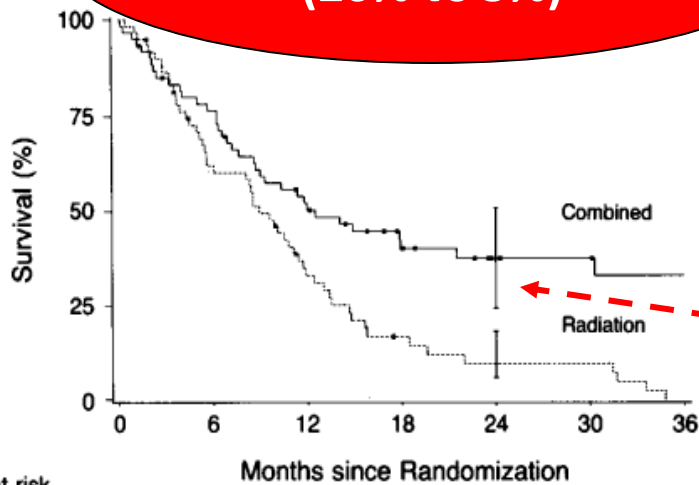
**Récidive locale à 12 mois :**

▪ 62 % vs 44% (p < 0.01)

Patients at risk

Combined therapy	55	49
Radiation therapy	55	49

**↗↗ Toxicité grade 4  
(20% vs 3%)**



**Survie médiane (mois):**

▪ 8.9 vs 12.5 (p < 0.001)

**Survie à 2 ans :**

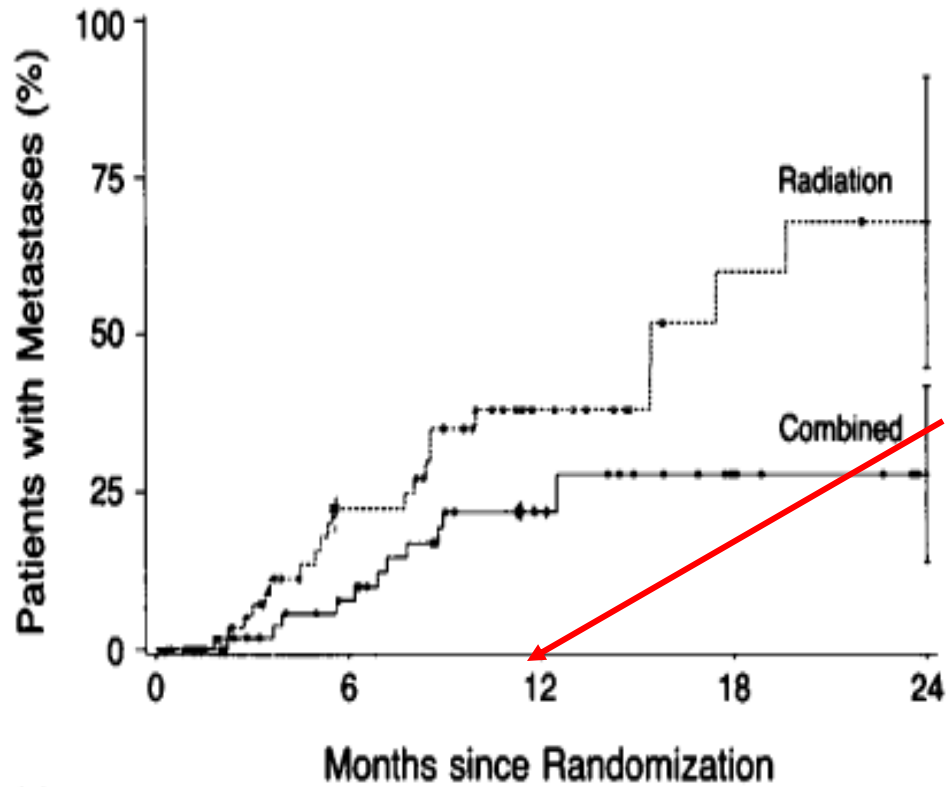
▪ 10% vs 38% (p < 0.001)

**Survie à 5 ans :**

▪ 0% vs 27% (p < 0.0001)

Patients at risk

Combined therapy	61	45	28	18	10	9	7
Radiation therapy	60	35	17	7	4	4	0



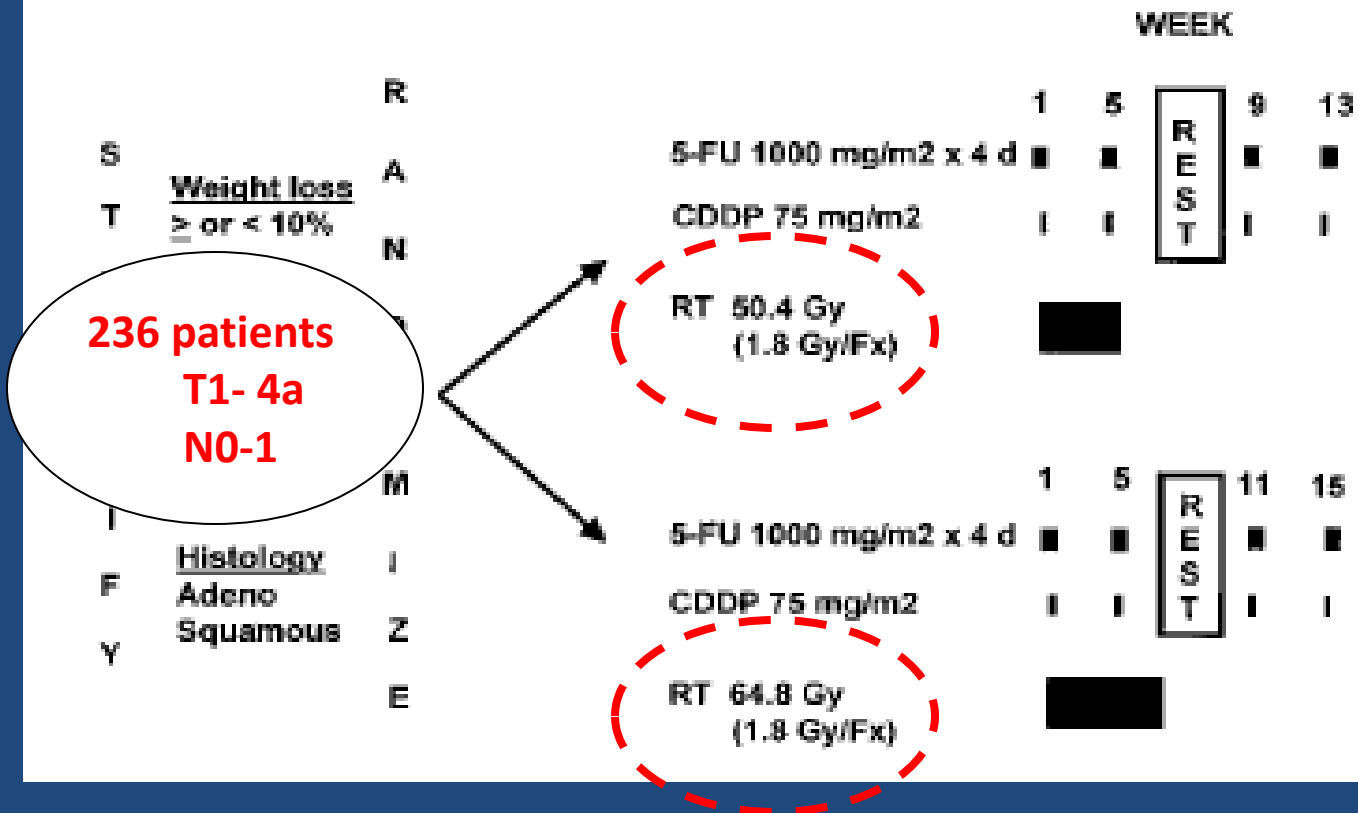
Patients at risk

Combined therapy	61	43	27	17	10
Radiation therapy	60	32	15	5	3

**Récidives métastatiques à 1 an:**

▪ 38% vs 22% (p =0.005)

# RTOG : INT 0123

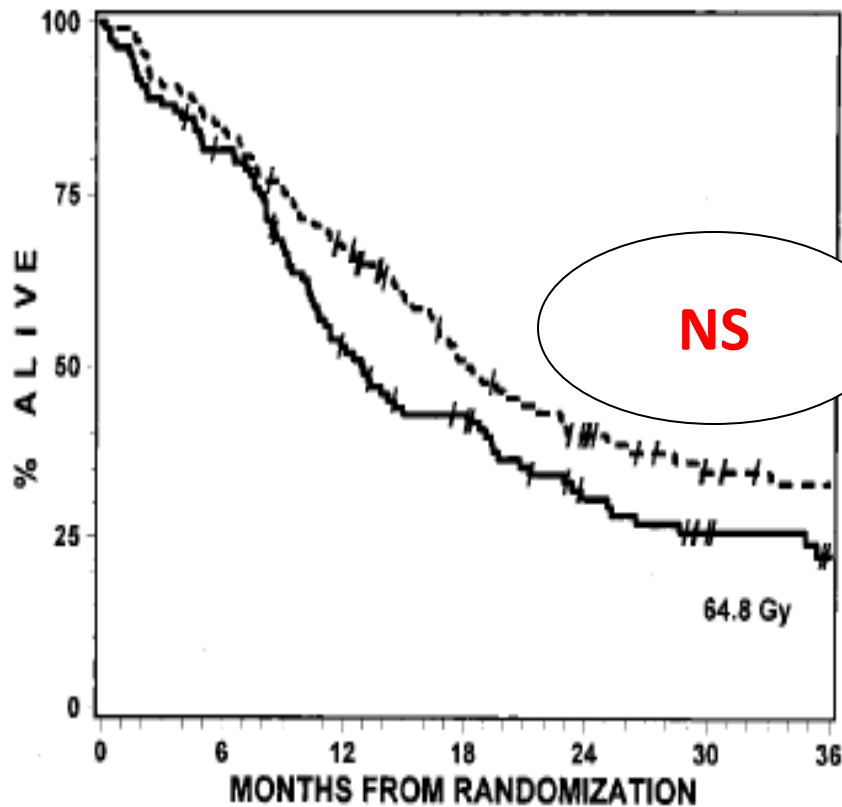


## ➤ Récidive locale ou maladie persistante

- 50% (HD) vs 55% (SD))

## ➤ Récidive métastatique

- 9% (HD) vs 16% (SD)



11 (HD) décès toxiques (7/11  
12 avant 50 Gy)

vs  
2 (SD)

Survie médiane (mois):

- 13 (HD) vs 18.1 (SD)

Survie à 2 ans :

- 31% (HD) vs 40% (SD)

<b>Etudes</b>	<b>Dose (Gy)</b>	<b>Taux de Récidive locale (%)</b>	<b>Récidive locale à 2 ans (%)</b>
RTOG 85-01	50	<b>45</b>	47
INT 0123	50	<b>55</b>	52
INT 0123	64	<b>50</b>	56
German	>60	<b>51</b>	58

# ARCC vs CHIRURGIE

	80 patients		
	Chirurgie	CDDP: 60mg/m <sup>2</sup> J1 et J22 5-FU: 200 mg/m <sup>2</sup> J1-42 RT: 50-60Gy	p
Survie à 2 ans	58.3%	54.4%	0.34
Contrôle local		>	

**CHR ≡ ARCC**

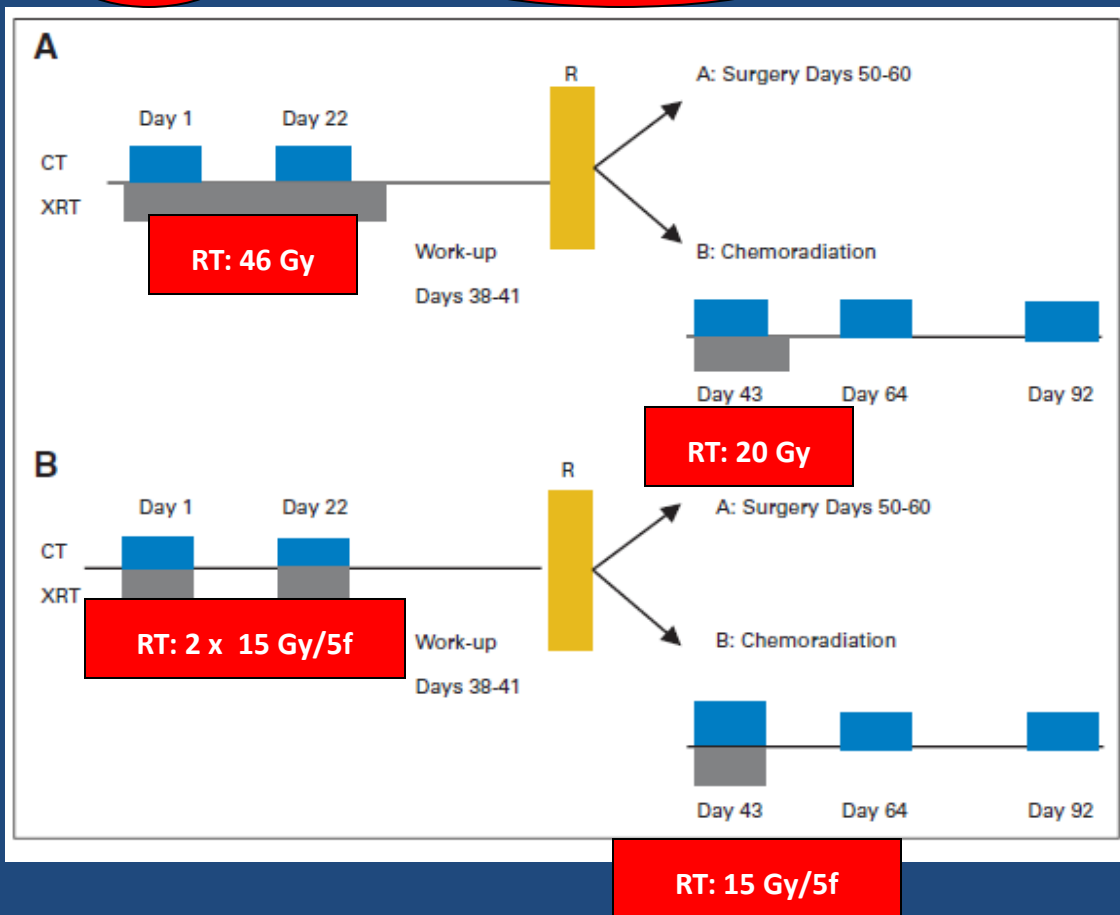
ARCC pré-opérateur

VS

ARCC exclusive

444 pts

259 pts répondeurs



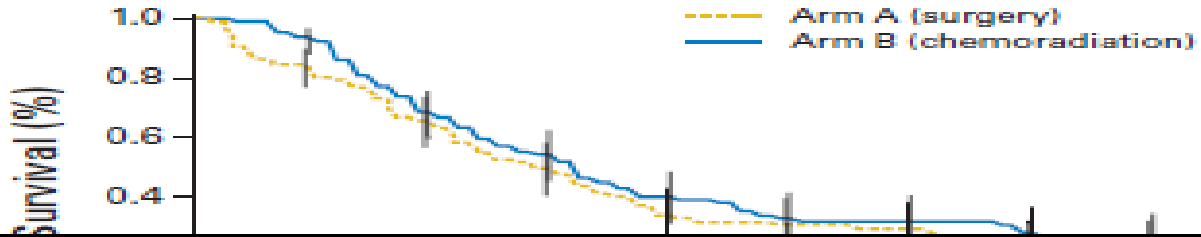
CDDP : 15mg/m<sup>2</sup> J1-5

5-FU : 800mg/m<sup>2</sup>/PC J1-5

A: Surgery → 110/129

B: Chemoradiotherapy → 126/130

**A**



	Contrôle local à 2 ans (%)	Médiane de survie à 2 ans	Survie à 2 ans (%)
Chirurgie	<p>↗ récidives loco-régionale dans bras B (p = 0.003)</p>	<p>40.3</p>	<p>p = 0.44</p>
Radio-chimiothérapie			

**Time (months)**

Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Arm A (surgery)	111	95	72	49	30	27	23	18	14
Arm B (chemoradiation)	142	135	95	66	42	30	26	23	17

# ARCC expérience du service d'Oncologie Radiothérapie CPMC

# Objectif

Le but de ce travail rétrospectif était d'évaluer la faisabilité du protocole radiochimio-thérapeutique concomitantes exclusive dit d'HERSERKOVICS et sa validation sur la population algérienne .

# Epidémiologie

- Registre des cancers

Wilaya	Période	Incidence annuelle: taux brut/100 000 habitants		Incidence standardisée sur la population mondiale	
		homme	femme	homme	femme
Alger (Population moyenne) 2.443.695 H	1993 - 1995	0.5	0.94	0.63	0.60
	1998	0.4	0.6	0.6	0.7
	1999	0.8	1.02	0.4	0.51
	2000	0.6	0.6	0.3	0.5
	2001	0.8	1	0.8	1
	2002	1	1.4	0.9	1.2
	2003	0.7	1.1	0.7	0.7
	2004	1.1	1.4	1.2	1.5
T.O 1.100.297H	1998	0.4	0.2	0.4	0.5
	2000	0.9	1.4	-----	-----
	2001	1.5		0.3	0.4
Blida 796.616 H	1998	00	00	0.9	0.9
	2000	00	00	0.5	0.8
	2001	0.7	0.9	1.2	1.7
	2002	1.4	1.9	0.2	0.4

# Epidémiologie

Incidence du cancer de l'oesophage dans certains registres.(taux standardisés pour 100 000 habitants selon la population mondiale, période 1993-1997).

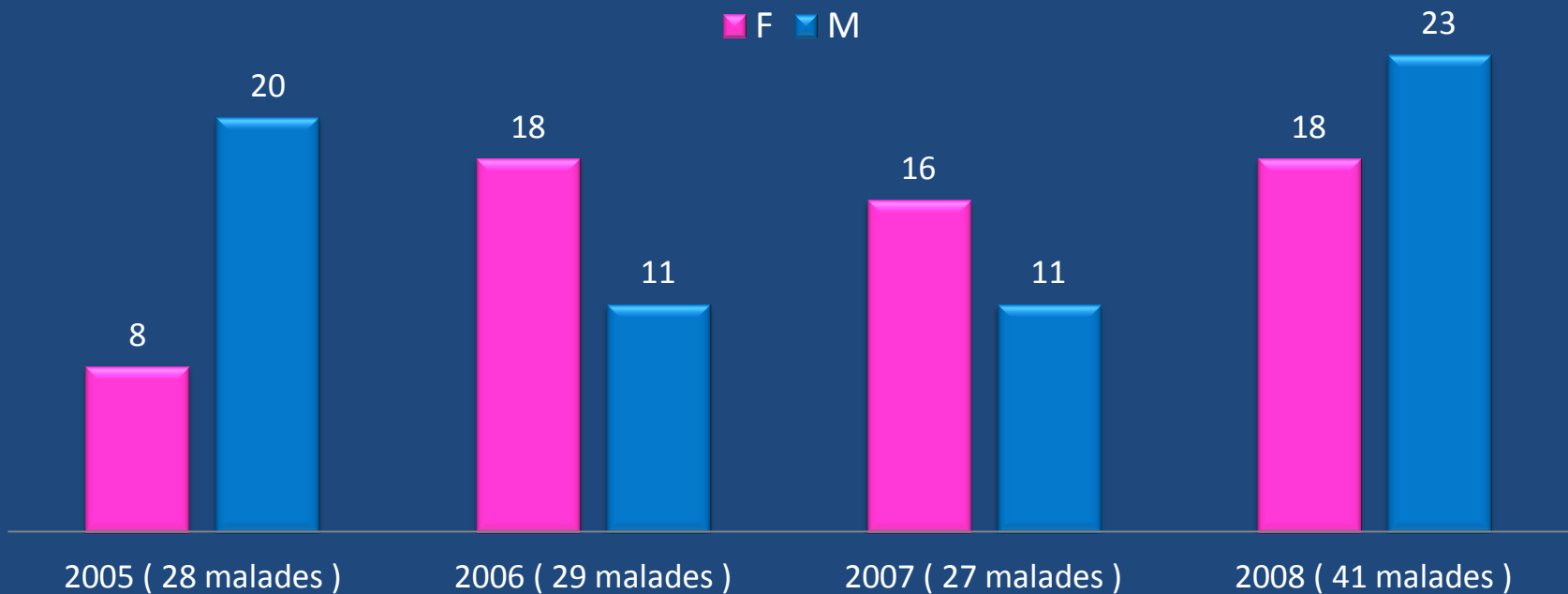
EUROPE		HOMMES	FEMMES	
Angleterre	Yorkshire	7,6	1,2	
Danemark		5,8	1,7	
Espagne	Navarre	4,5	0,4	
Finlande		3,2	1,4	
France				
	Calvados	17,2	1,8	
	Côte-d'Or	11,4	1,2	
	Tarn	5,1	0,9	
Hollande		3,6	1,2	
Italie	Varèse	5,4	1,2	
Pologne	Varsovie	4,7	1,1	
Suisse	Genève	6,4	2,8	
Tchéquie		5,1	0,6	
AUTRES CONTINENTS				
	Nouvelle-Zélande	5,7	2,1	
	Colombie	Coli	3,9	1,8
	Algérie	Alger	0,9	0,5
	Chine	Lixian	183,8	123,1
		Pékin	10,2	4,0
	Inde	Machas	8,7	6,1
	Japon	Osaka	10,0	1,6
	USA	Connecticut Blancs	5,4	1,3
		Connecticut Noirs	17,6	4,5

# Matériels et méthode

# Matériels et méthode

- De juin 2005 à 2008 ,125 malades ont été traité pour un cancer de l'œsophage.

## répartition par année, par sexe et par âge

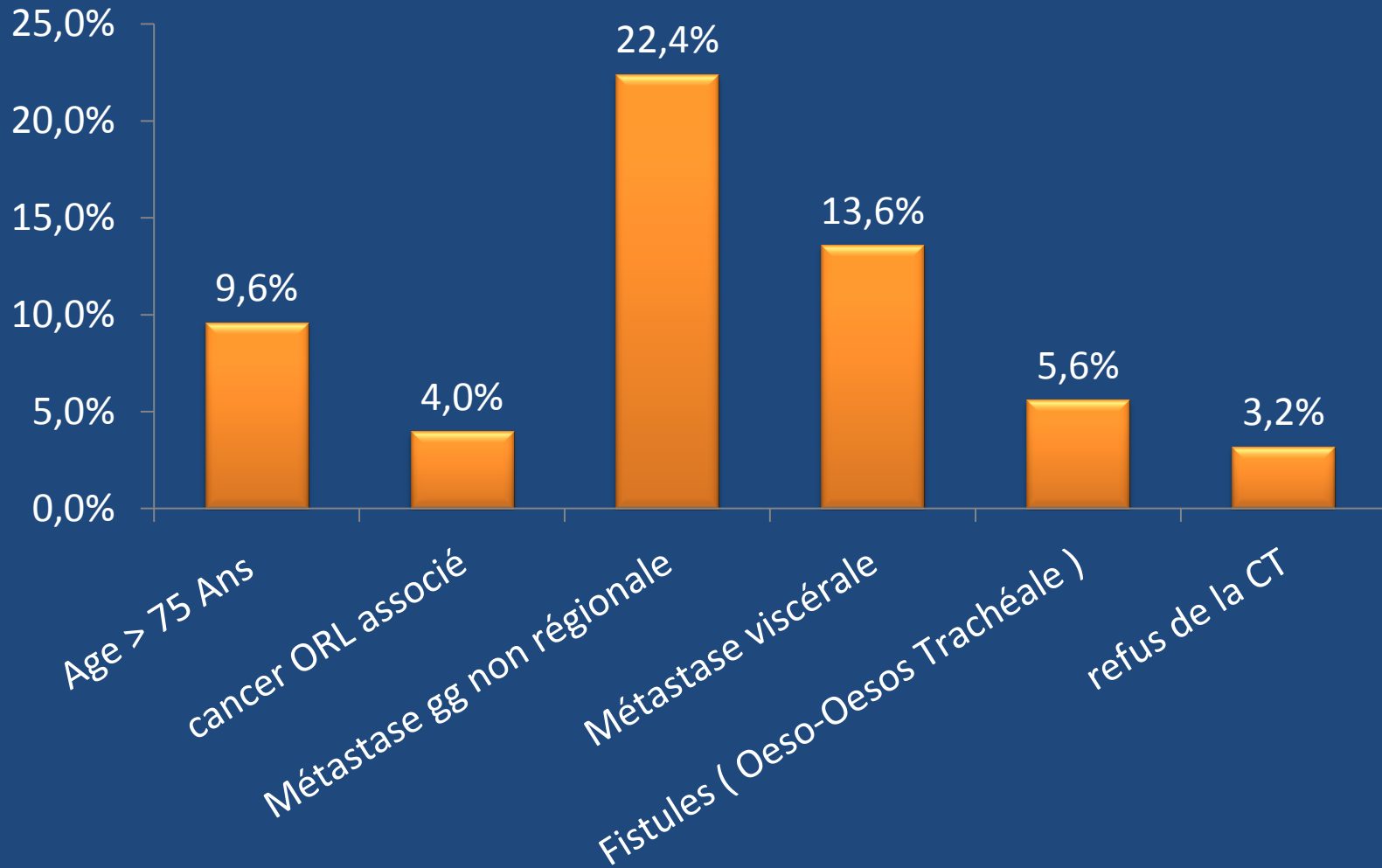


## Critères d'inclusion

- OMS  $\leq 2$  ; As  $\leq 75$  ans
- Présence d'un cancer de l'œsophage prouvé par des biopsies quelque soit le type histologique
- Absence de métastase ganglionnaires non régionale ( situées à distance des pôles de la tumeur)
- Absence de métastases viscérales
- Contre indications chirurgicale d'ordre générale  
Et d'ordre carcinologiques (localement évolués)
- Absence de traitement spécifique préalable ( chirurgie , chimiothérapie , radiothérapie )

Seulement 52 malades ont été retenus

## Détails des exclus



Au diagnostic 36,8% des malades présentent des métastases ganglionnaires non régionales et viscérales

## Leur devenir

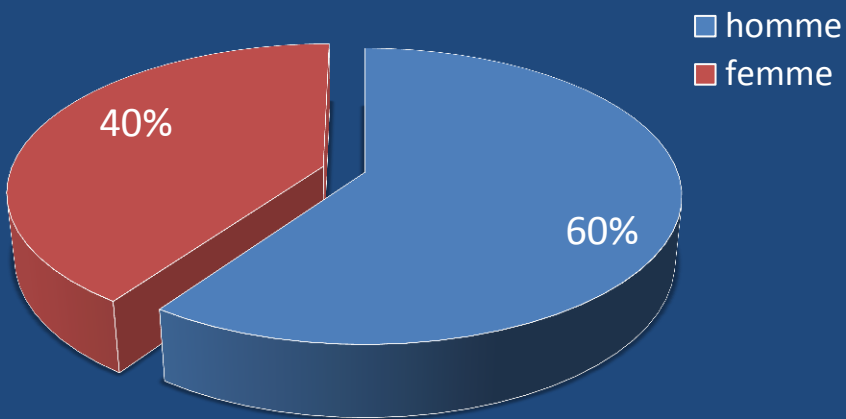
- Radiothérapie palliative ( court split ) pour lutter contre la dysphagie dans —————> 81 % des cas
- Chimiothérapie palliative —————> 5% des cas
- Endo-prothèses pour —————> 4 % des cas
- Jéjunostomie d'alimentation —————> 10 % des cas  
+ trt symptomatique

Malades bénéficiant ARCC  
(52 malades)

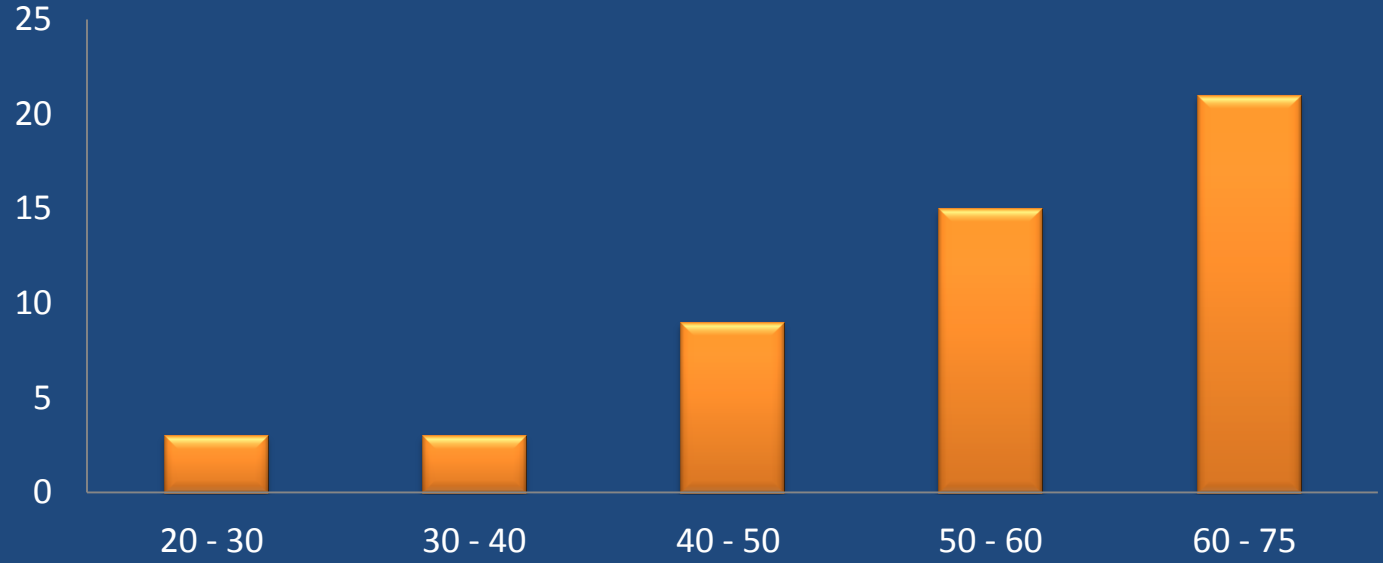
# Antécédents

- Hommes —————> 21 % tabagique  
07 % alcoolo-tabagique  
04 % endobrachyoesophage
- Femmes —————> 10 % endobrachyoesophage

# Distribution selon le sexe



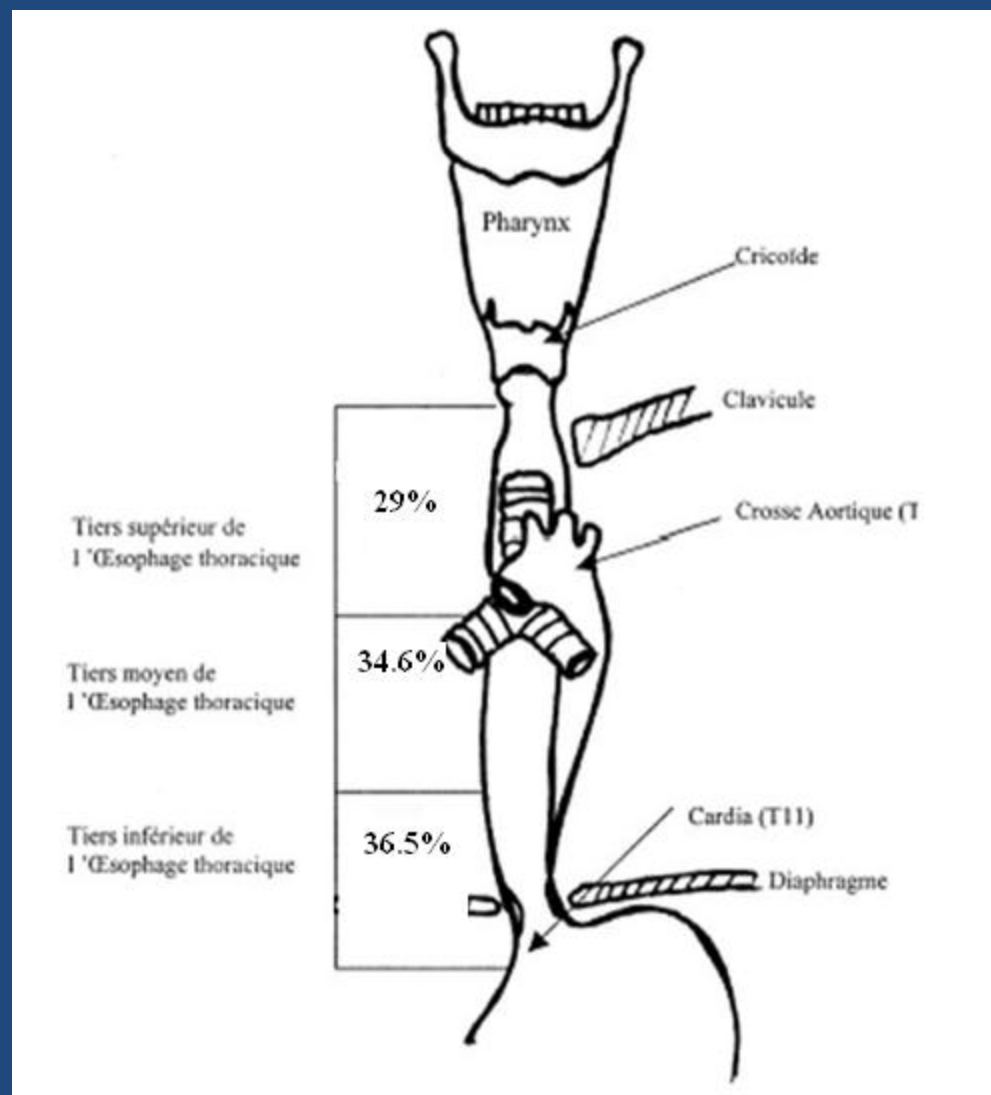
# Distribution selon l'âge



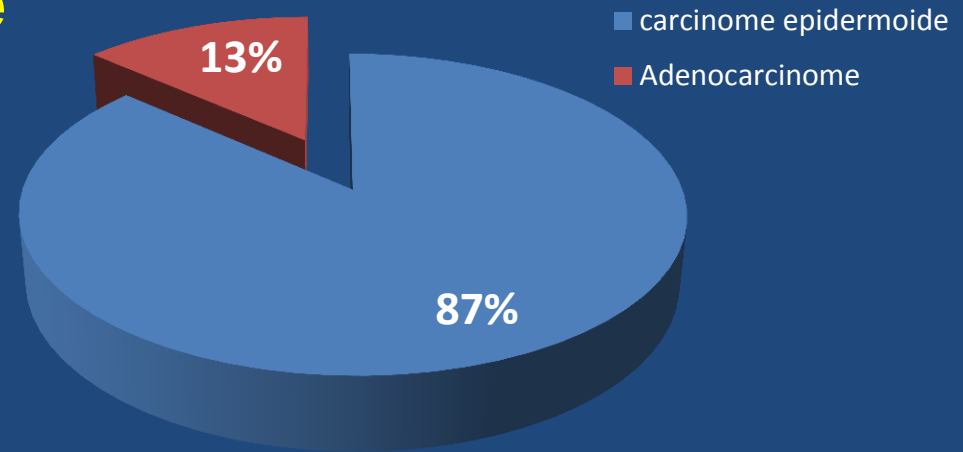
# Bilan diagnostique

- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale —→ 51 malades  
+ biopsie ( ANAPATH)

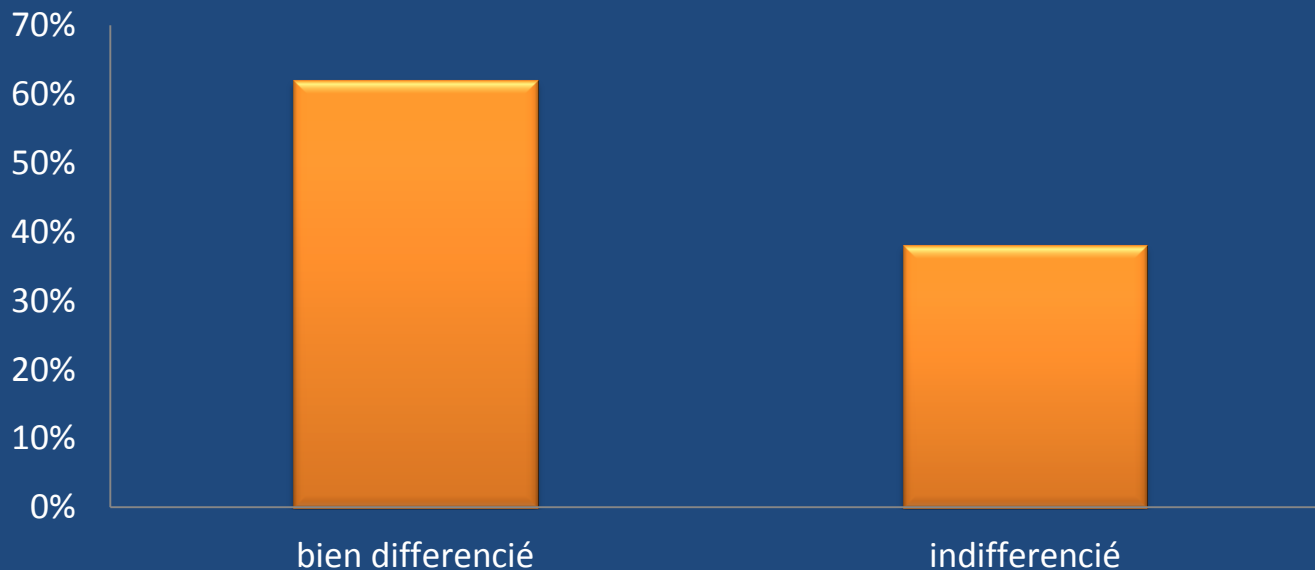
# Topographie



# Répartition histologique



## Différentiation sur le type

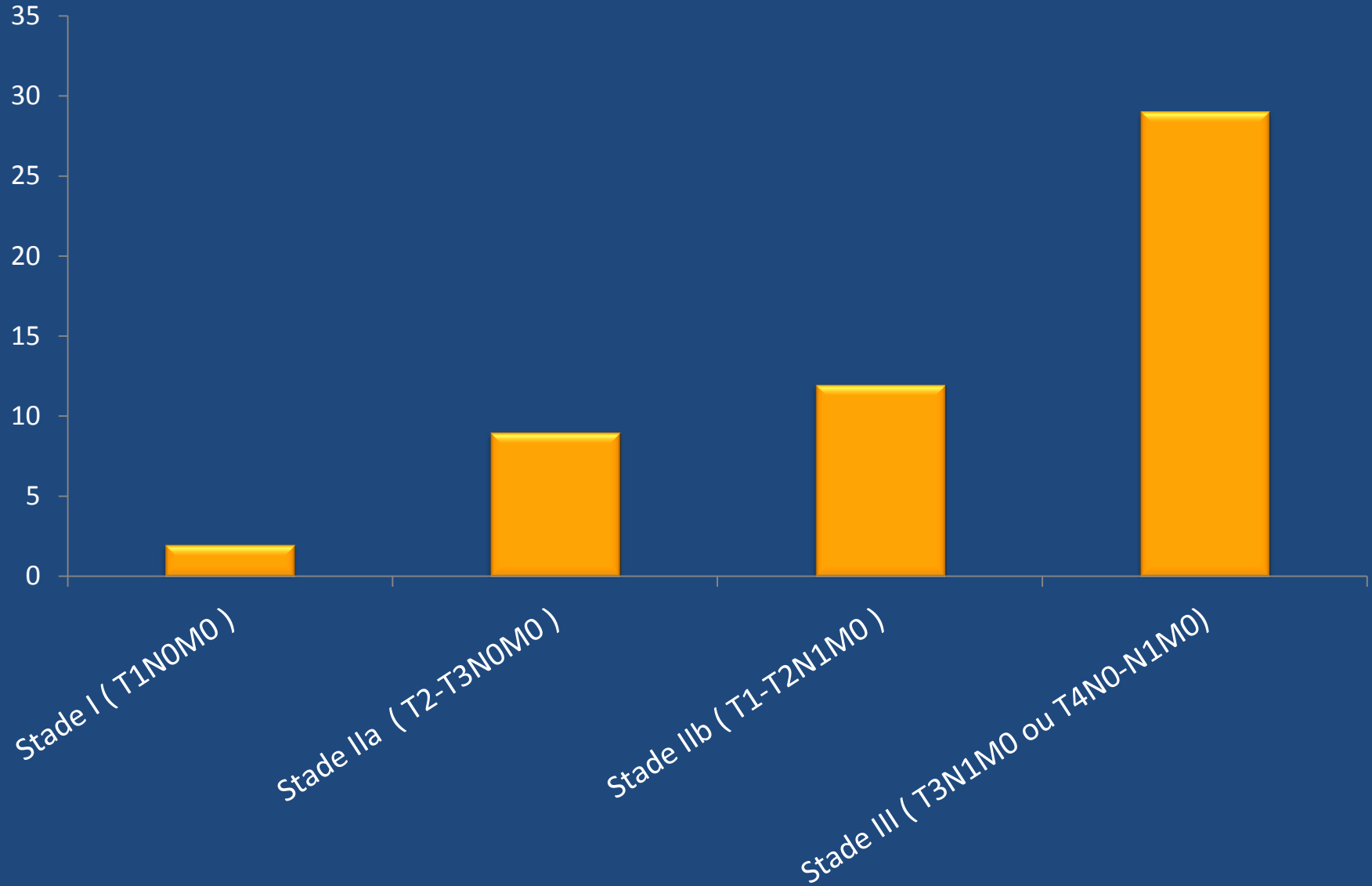


07 malades avaient un carcinome épidermoïde sur lésions condylomateuses

# Bilan d'extension

- Examen ORL —————> 34 malades
- Telethorax —————> 51 malades
- Echographie hépatique —————> 51 malades
- TDM thoraco-abdominale —————> 39 malades
- TDM cervico-thoraco-abdominale —————> 6 malades
- TOGD —————> 29 malades
- Fibroscopie bronchique —————> 22 malades
- **Echo-endoscopie —————> 3 malades**

# Classification ( UICC/2002 ) :



# Bilan pré-thérapeutique

- Examen clinique avec évaluation de la dysphagie selon l'échelle d'Atkinson.
- Bilan biologique ( rénal , FNS , Hépatique , EP )
- Bilan cardiaque : ECG , parfois Echo-cardio .
- Jéjunostomie d'alimentation ( toxicité grade 3 et 4 )

# Toxicité Maximale observée durant la radio-chimiothérapie ( WHO grading)

Toxicité	grade 1 - 2	grade 3 - 4
hématologique	51%	7.40%
- leucopénie	49%	5.70%
- neutropénie	48%	6.60%
- Thrombopénie	10%	3%
nausée vms	47%	13%
mucite	24%	20%
Dysphagie (ulcération)	52%	22%
diarrhée	9%	4%
Rénale	6%	0%
cardiaque	0%	2.50%

# Résultats

## Décès en cours de traitement

Causes	Nbre de malades
Toxicité	3
Fistule oeso-trachéale	1
Indéterminée	1
Embolie pulmonaire	1
Total = 6 malades	

## Efficacité sur les symptômes

- amélioration de la dysphagie → 85% .
- amélioration de l'état général → 46%.
- prise de poids → 17%.

# Résultats

Evaluation 02 à 03 mois ( 45 malades)

	Nbre de malades	RC	RP
Endoscopie seule	36	20	16
TDM	09	5	04
Total	45	25	20

**06 malades réponses histologiques**

# Taux de récurrence pour les 25 % réponses complètes

- récurrence locale endoluminale → 15 % .
- récurrence locale et lymphoganglionnaire → 3 %.
- récurrence métastatique isolée → 06 %.
- récurrence locale, métastatique et lgg → 02 %.
- **total des récurrences locales → 32 %**
- **total des récurrences métastatique 16 %**

# Survie

pour les 25 malades en réponse complète

Taux de survie spécifique est de :

- - 1 an  $\longrightarrow$  86%
- - 2 ans  $\longrightarrow$  51 %
- - 3 ans  $\longrightarrow$  20 %

# Conclusion 1

Ce traitement est réalisable avec tolérance acceptable, il permet d'obtenir un taux de survie à 3 ans de 20%, mais le taux de récurrence locale reste élevé (32%).

## Conclusion 2

- Prise en charge difficile
- Importance des réunions pluridisciplinaires
- Prise en compte du terrain+++