

**TRAITEMENT NEO-ADJUVANT ET ADJUVANT
DANS LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE
OPERABLE**

12-12-2010

Cours Intensif SAHGE -FFCD

ALGER

L Bedenne

MÉTA-ANALYSE DES DONNÉES INDIVIDUELLES DES PATIENTS ESSAIS DE CT PRÉOPÉRATOIRE

Thirion P, Michiels S, Le Maître A, Tierney J
Congrès de l'ASCO 2007

Matériel

- 9 essais disponibles – 2.102 patients
- Suivi médian : 5,3 ans

| 1st author | Country/Institution | Accrual Period | Chemotherapy regime | n |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------|
| Roth | USA / MD Anderson | 1982-86 | CDDP/Bleo/Vindesine | 36 |
| Nygaard | 2 nd Scandinavian Trial | 1983-88 | CDDP/Bleo | 106 + 111 |
| Giuli | International / OESO-2 | 1985-89 | CDDP/Bleo/Vindesine | 122 |
| Maipang | Thailand / Songkla | 1988-90 | CDDP/Bleo/Vinblastine | 46 |
| Law | Hong Kong/Queen Mary | 1989-95 | CDDP/5FU | 147 |
| Kelsen | USA / Intergroup RTOG | 1990-95 | CDDP/5FU | 467 |
| Kok | NL / Rotterdam E.T.S.G | 1990-96 | CDDP/VP16 | 169 |
| Ancona | Italy | 1992-97 | CDDP/5FU | 96 |
| MRC | UK / MRC OE-02 | 1992-98 | CDDP/5FU | 802 |

Critère principal : survie globale

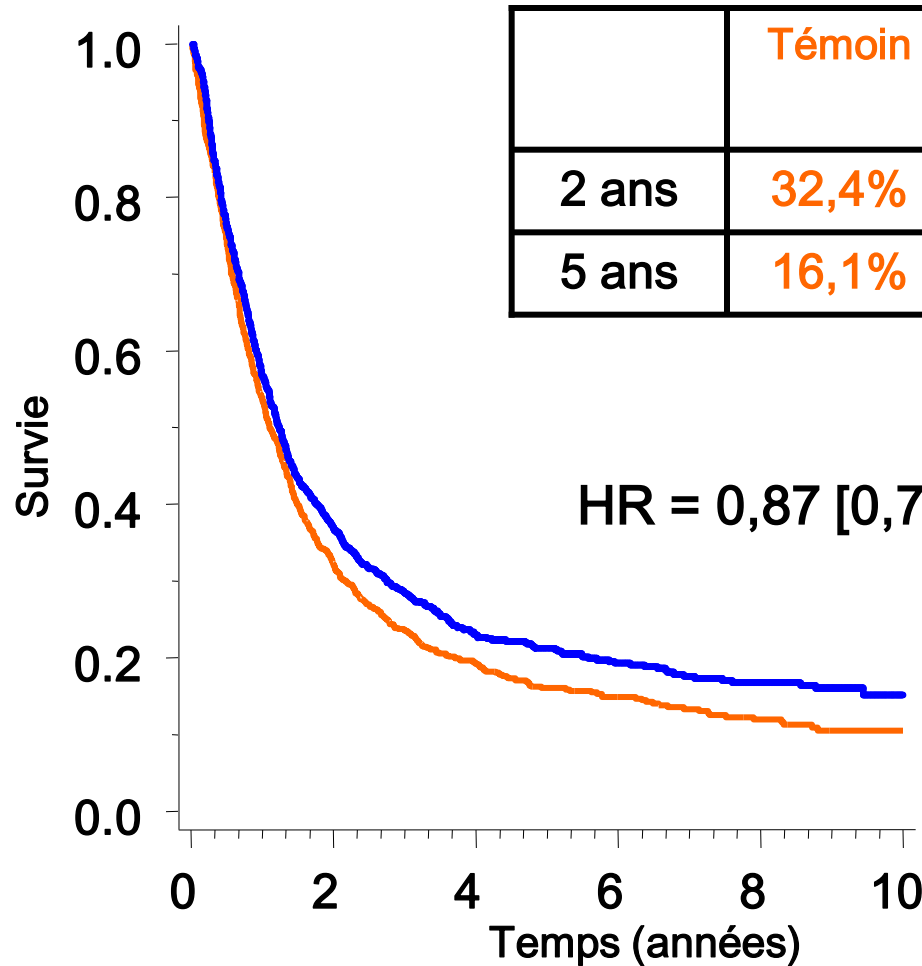
| Etude | No. Décès / No. inclus | | O-E | Variance | Hazard Ratio | HR [95% CI] |
|----------------|------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------|
| | Chimio préop | Témoins | | | | |
| Queen Mary | 52/74 | 64/73 | -13.3 | 27.8 | | |
| Italy | 35/48 | 37/48 | -2.4 | 17.8 | | |
| Songkla | 20/24 | 16/22 | 5.7 | 8.5 | | |
| MRC EO-02 | 280/400 | 316/402 | -34.7 | 148.4 | | |
| RTOG 8911 | 204/233 | 197/234 | 5.9 | 100.1 | | |
| MD Anderson | 11/17 | 16/19 | -2.7 | 6.7 | | |
| Scandinavia 2 | 53/56 | 50/50 | -0.9 | 25.6 | | |
| Scandinavia 2R | 46/53 | 52/58 | 0.8 | 24.2 | | |
| Oeso-2 | 44/58 | 52/64 | -3.3 | 23.7 | | |
| Rotterdam | 61/85 | 72/84 | -14.9 | 31.9 | | |
| Total | 806/1048 | 872/1054 | -59.8 | 414.6 | | 0,87 [0,79;0,95] |

Test d'hétérogénéité : $p = 0,03$

0.25 1.00 4.00
Chimio préop meilleure | Témoin meilleur

Effet chimio préop : $p = 0,003$

Critère principal : survie globale



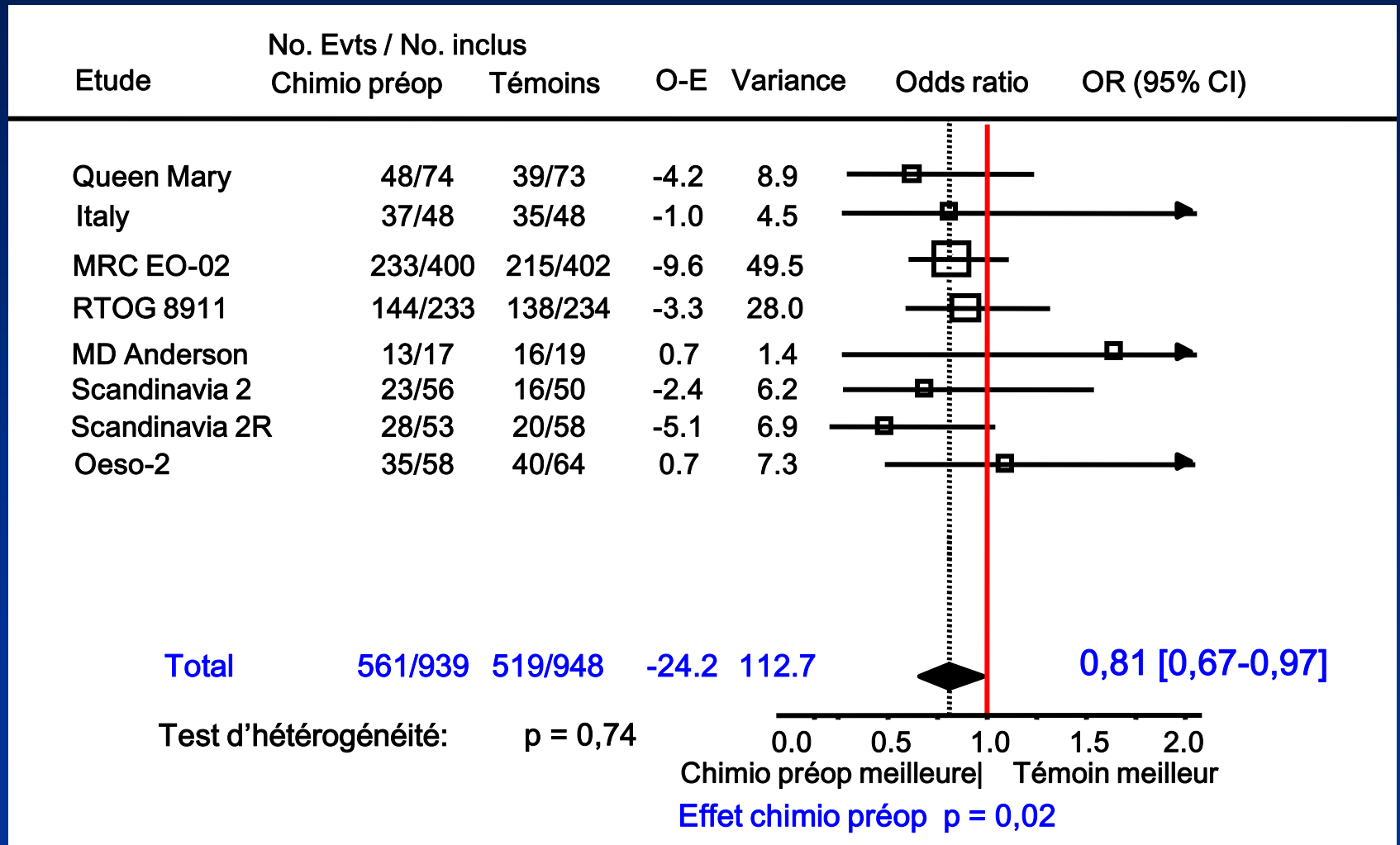
| | Témoins | Chimio pré-op | Bénéfice absolu |
|-------|---------|---------------|-----------------|
| 2 ans | 32,4% | 37,5% | 5,1% |
| 5 ans | 16,1% | 20,4% | 4,3% |

Patients à risque

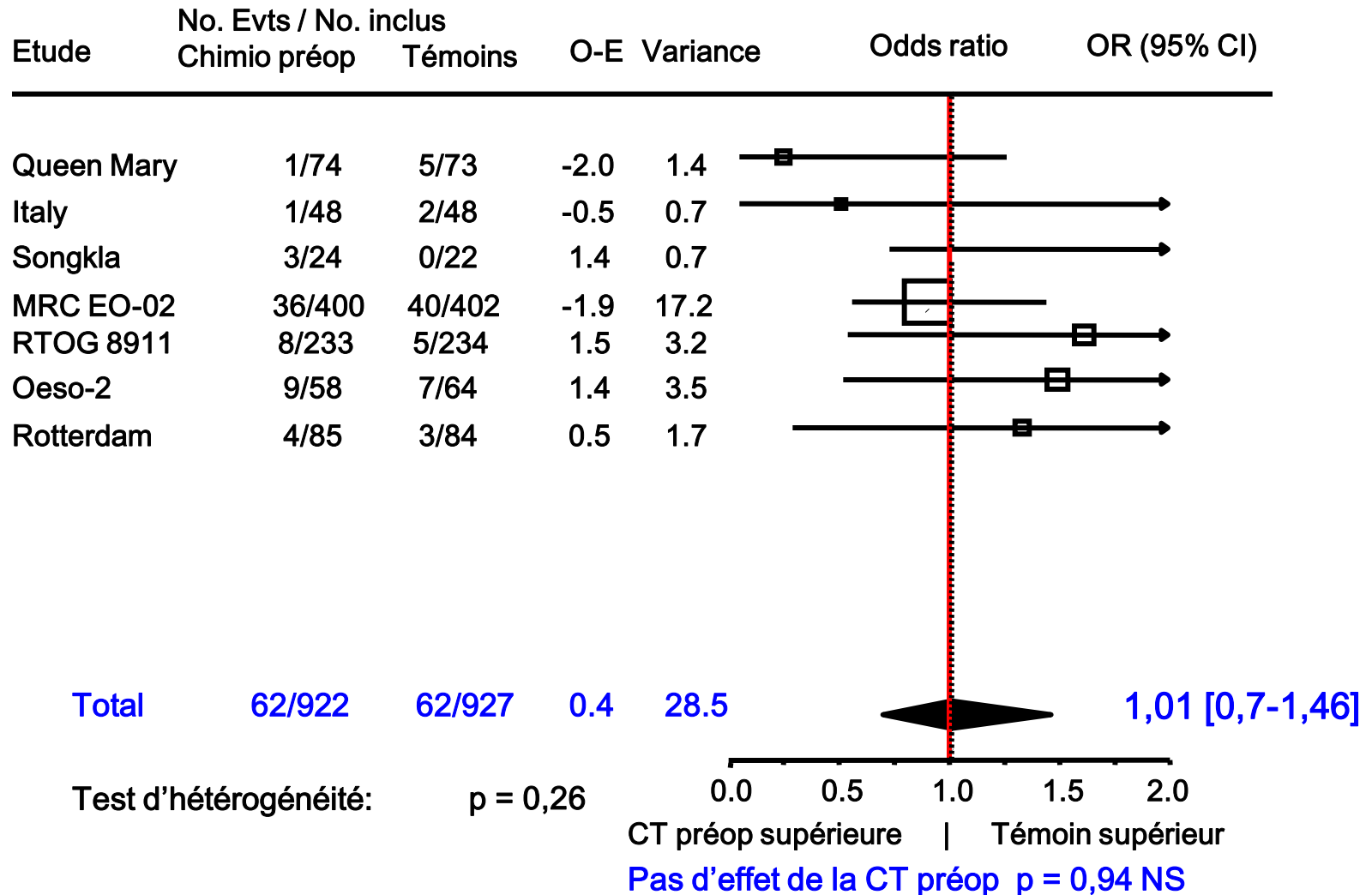
| | | | | | | |
|---------------|------|-----|-----|----|----|----|
| Témoins | 1054 | 321 | 144 | 74 | 38 | 20 |
| Chimio pré-op | 1047 | 361 | 153 | 90 | 52 | 31 |

Critère secondaire : taux de résection R0

Analyse en intention de traiter



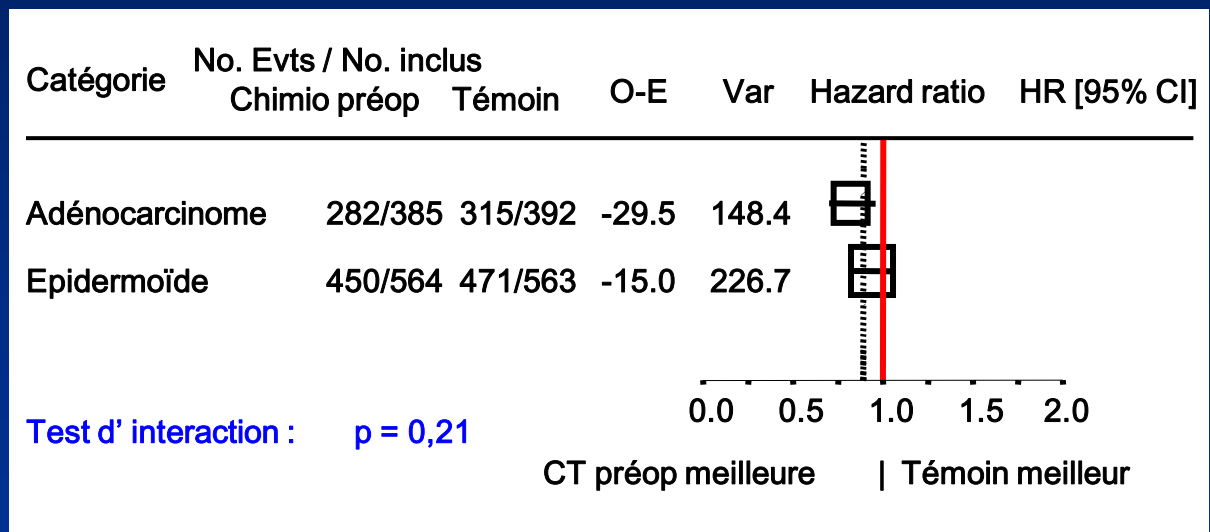
Critère secondaire : mortalité post-opératoire



Analyses de sous-groupes

■ Bénéfice en survie globale et sans maladie dans toutes les classes de :

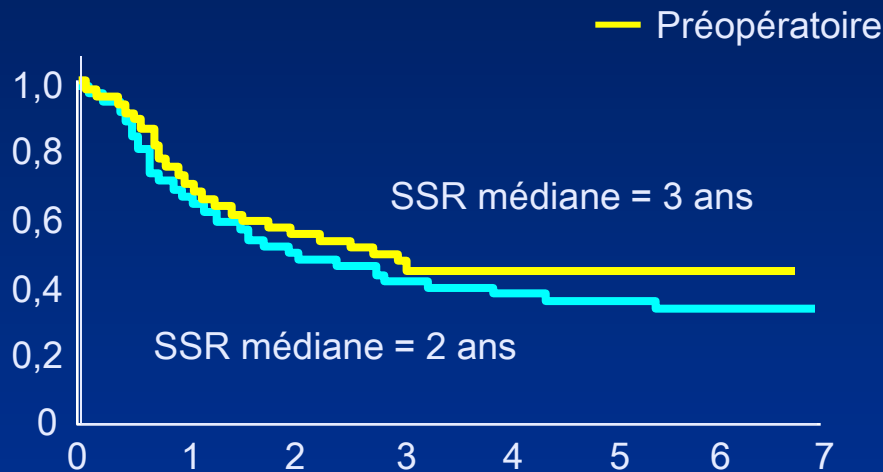
- Age (50<, 50-60, >60)
- Sexe
- EG OMS
- Histologie



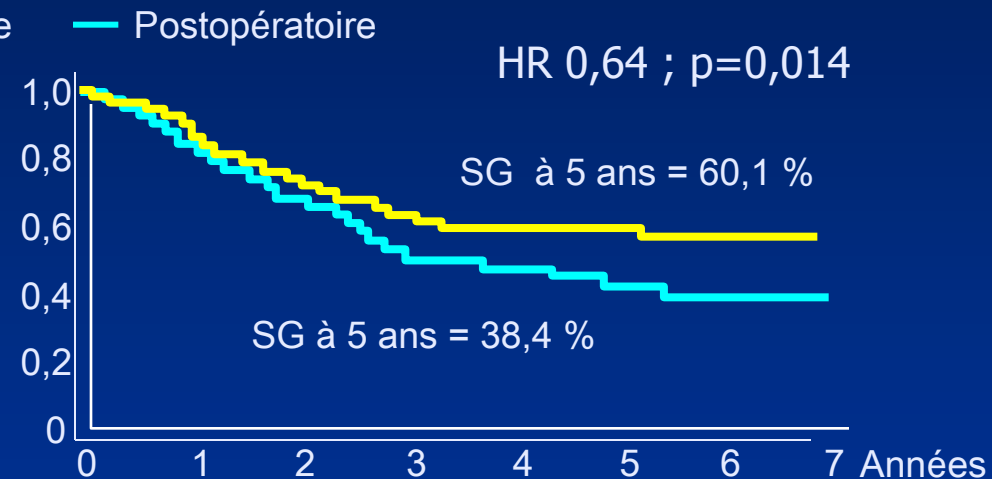
Essai randomisé CT préop vs postop JCOG 9907

330 pts stade II –III ; 2 cycles de 5FU-CDDP

Survie sans récidence (SSR)



Survie globale (SG)



H Igaki et al, 2008 ASCO Proceedings , Abst 4510,
J Clin Oncol 2008, 26, 215s

Conclusions

- La chimiothérapie pré-opératoire :
 - Augmente significativement la survie globale et sans maladie, quels que soient l'âge, le sexe, l'état général et l'histologie
 - Augmente le taux de résection R0, sans accroître la mortalité post-opératoire
 - Est supérieure à la CT postopératoire

MÉTA-ANALYSE DES DONNÉES INDIVIDUELLES DES PATIENTS ESSAIS DE RCT PRÉOPÉRATOIRE

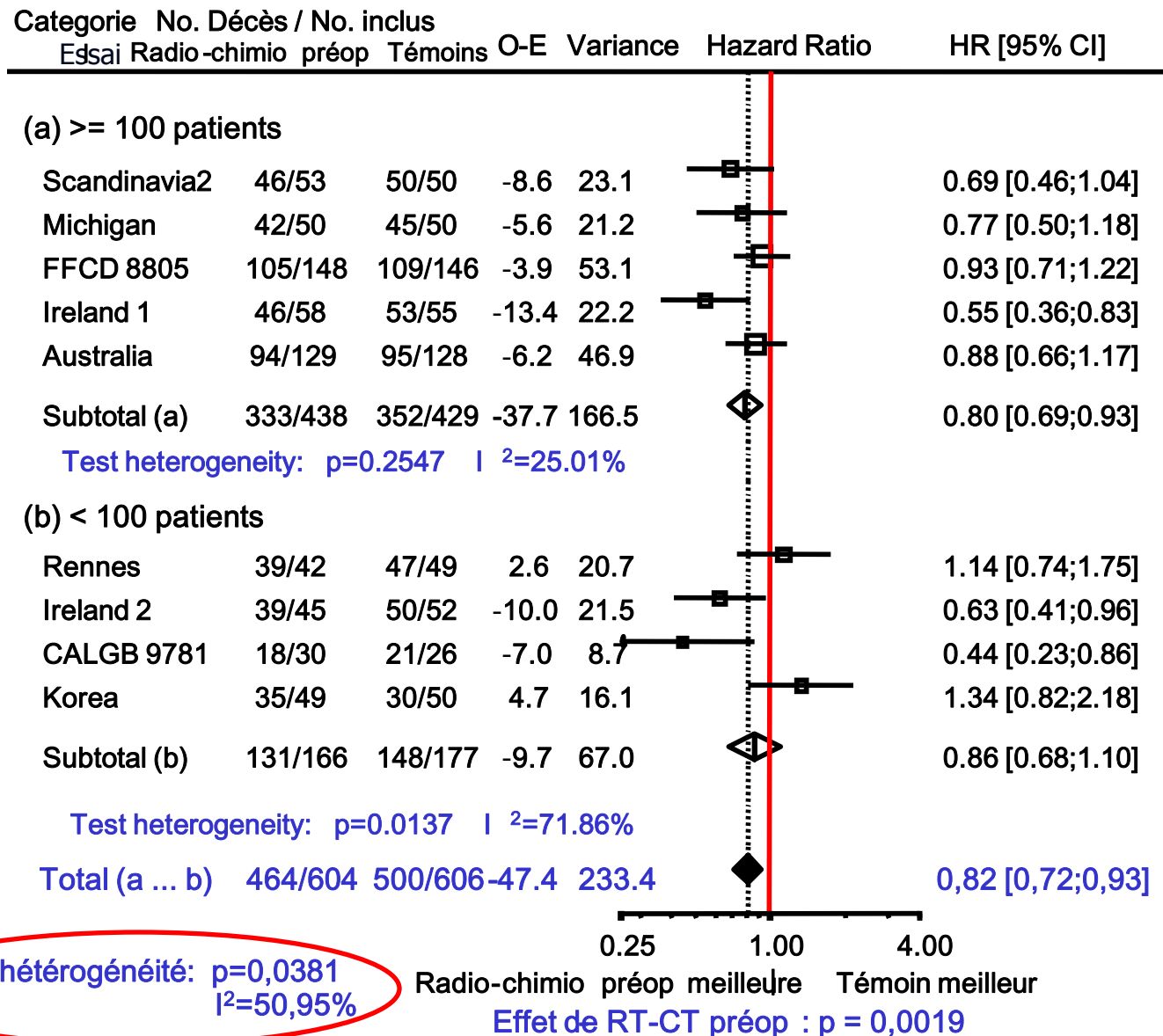
Thirion P, Maillard E, Pignon JP
Congrès de l'ASTRO 2008

Matériel

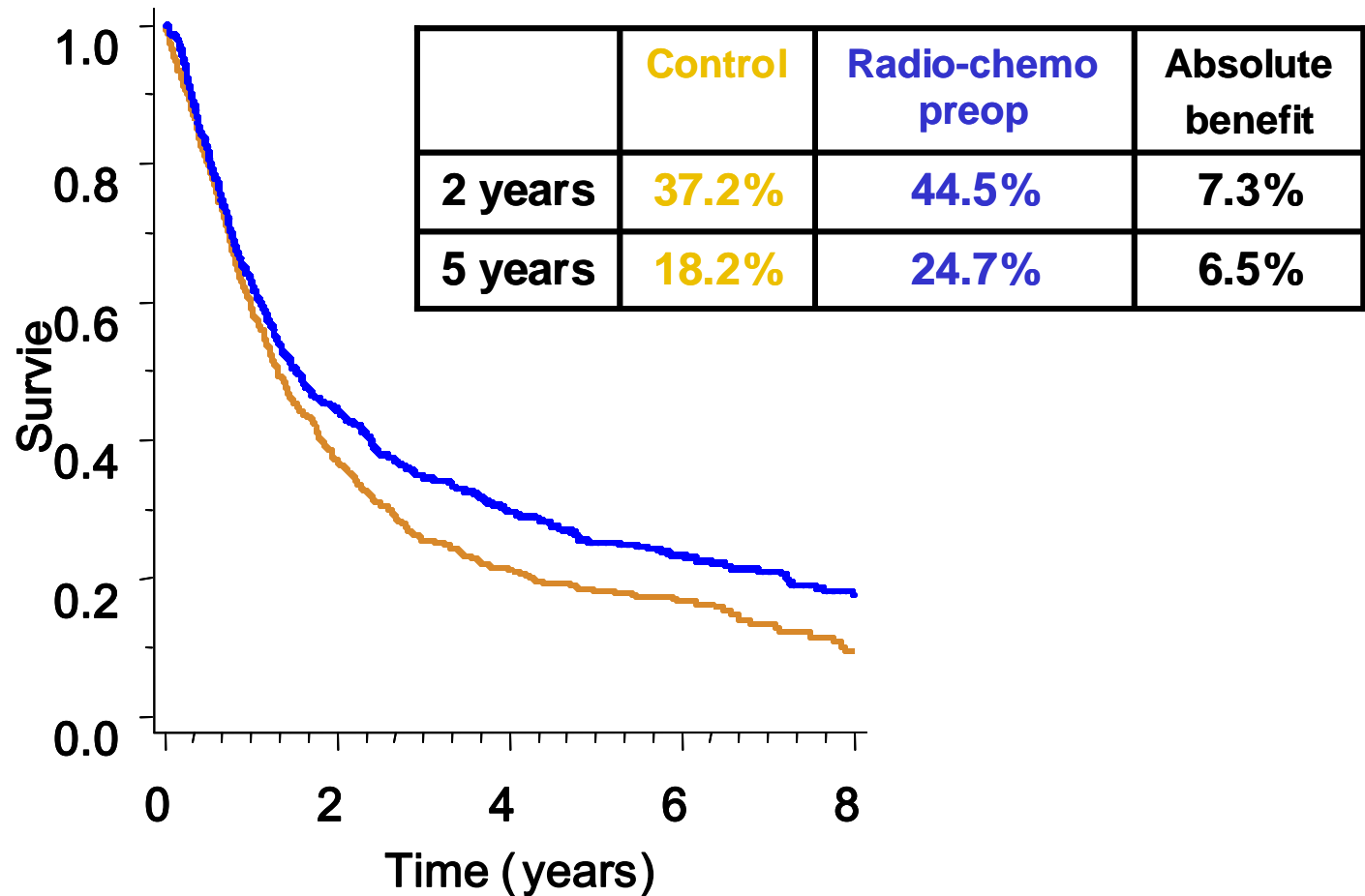
- 9 essais randomisés éligibles
- 1 210 patients
- Suivi médian : 6 ans

| Trial Name | Author | Accrual Period | RT | CT | N |
|-------------------|---------------|-----------------------|------------|---------------|----------|
| Michigan | Urba | 1989-1994 | 45 Gy/30 | CDDP/5FU/ VLB | 100 |
| EORTC 88-05 | Bosset | 1989-1995 | 37 Gy/10 | CDDP | 294 |
| Rennes | Le Prise | 1988-1991 | 20 Gy/10 | CDDP/5FU | 91 |
| Scandinavia 2 | Nygaard | 1983-1987 | 35 Gy/20 | CDDP/Bleo | 103 |
| Korea | Lee | 1999-2000 | 40 Gy/20 | CDDP/5FU | 99 |
| Australia | Burmeister | 1994-2000 | 35 Gy/15 | CDDP/5FU | 257 |
| Ireland 1 | Walsh | 1990-1995 | 40 Gy/15 | CDDP/5FU | 113 |
| Ireland 2 | Walsh | 1990-1997 | 40 Gy/15 | CDDP/5FU | 97 |
| CALGB 97-81 | Tepper-Krasna | 1997-2000 | 50.4 Gy/28 | CDDP/5FU | 56 |

Critère principal : survie globale



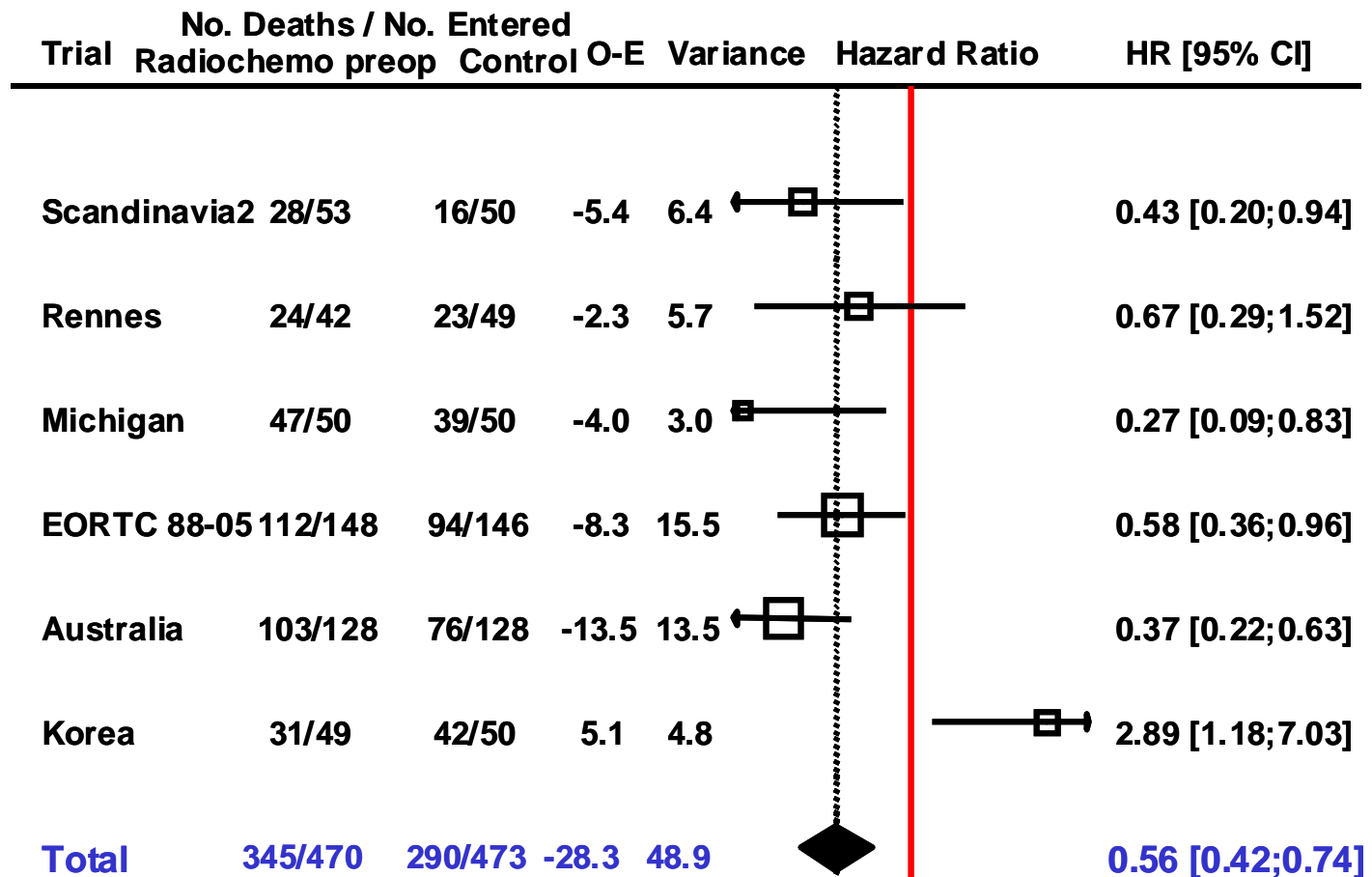
Critère principal : survie globale



Patients at risk

| | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|----|----|
| Control | 606 | 214 | 109 | 47 | 13 |
| Radiochemo pre-op | 604 | 256 | 151 | 84 | 37 |

Critère secondaire : Taux de résection R0 Analyse en intention de traiter



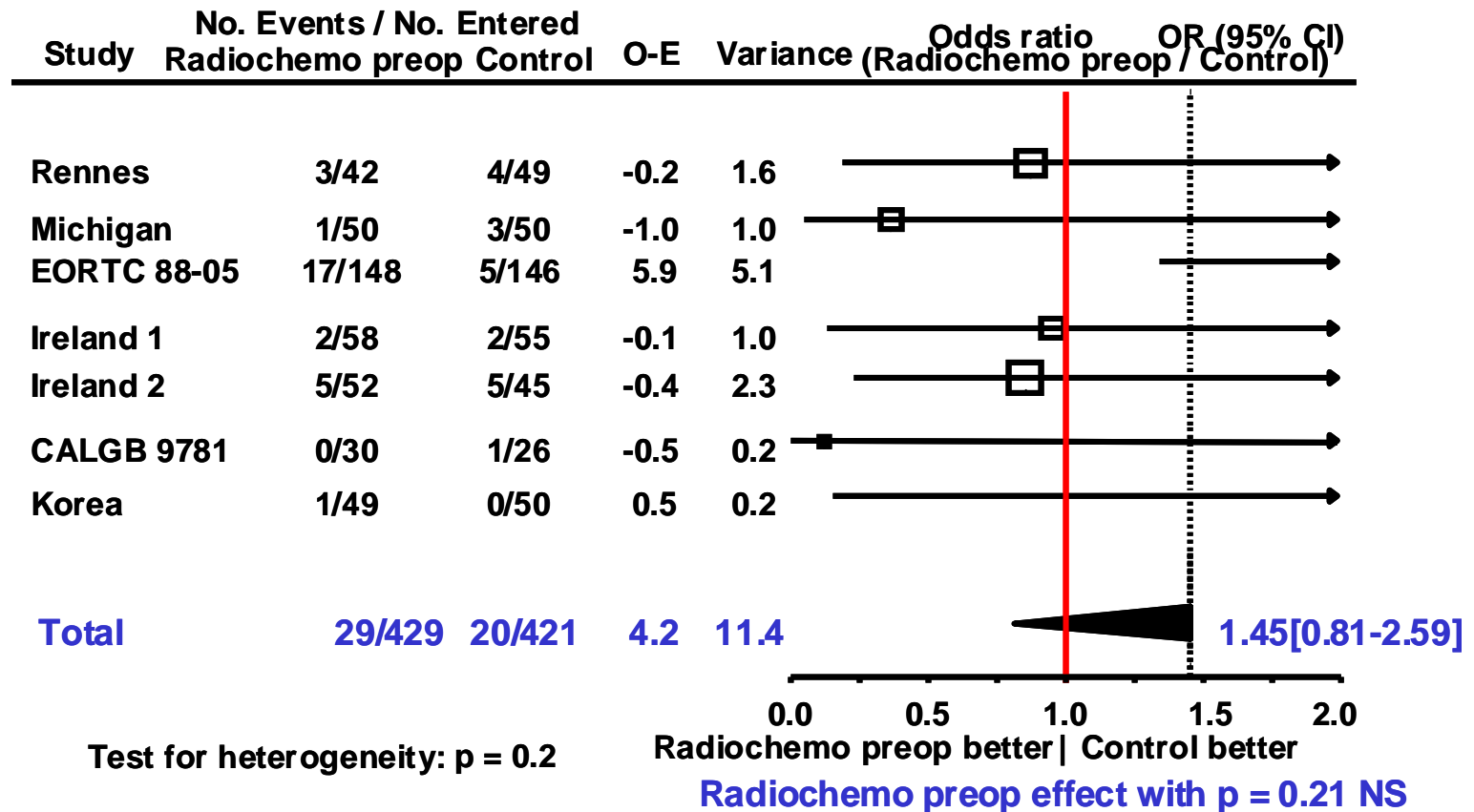
Test for heterogeneity: $p = 0.0034$

$I^2 = 71.72\%$

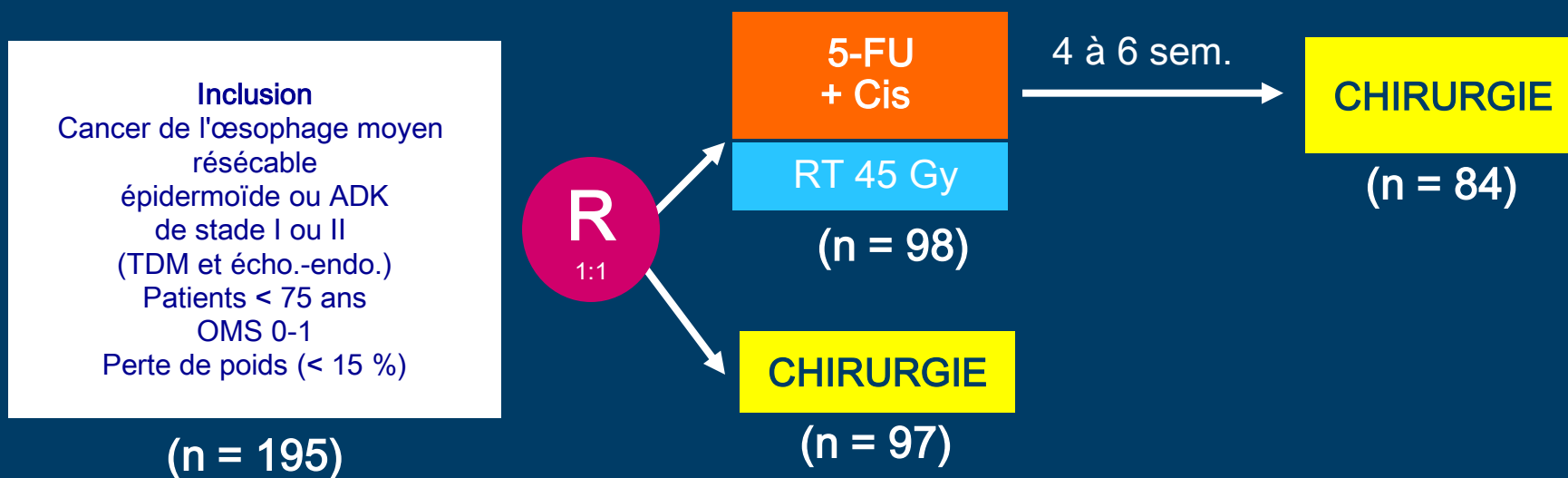
Radiochemo preop better | Control better

Radiochemo preop effect: $p < 0.0001$

Critère secondaire : mortalité post-opératoire



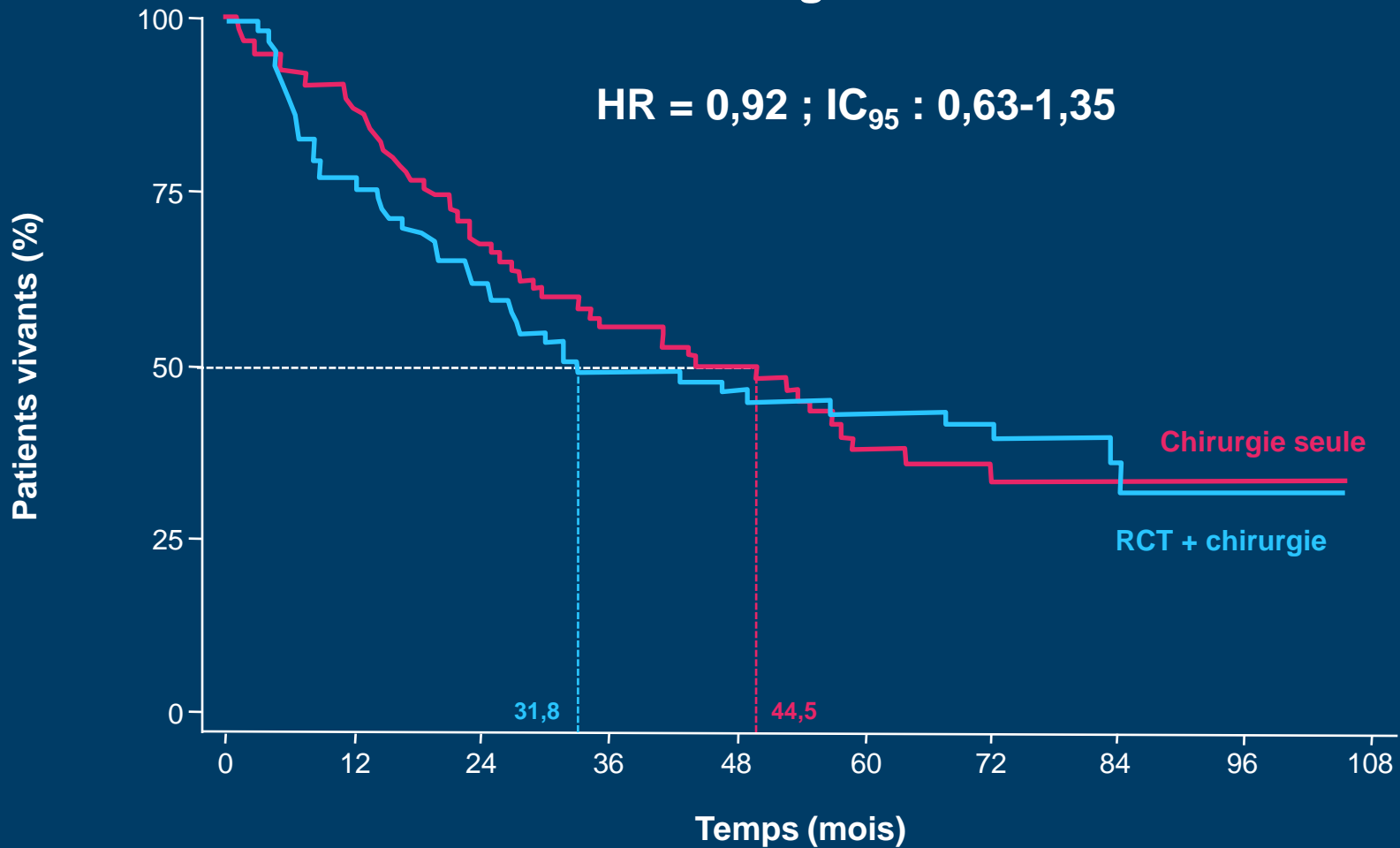
RCT néo-adjuvante vs chirurgie seule : étude randomisée FFCD 99-01



- Objectif principal : SG
- Objectifs secondaires : SSR, mortalité et morbidité post-op., de résection R0

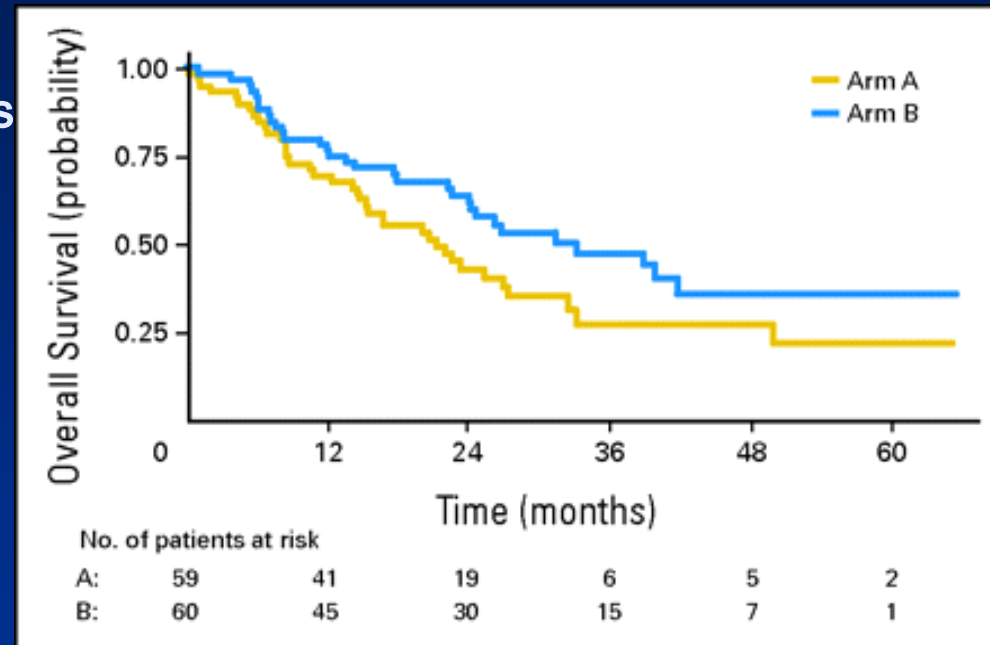
ESSAI FFCD 99-01

Survie globale



Phase III CT vs RCT préopératoire ADK 1/3 inférieur-cardia

- 119 patients T3-4 N0-1 :
PLF 15 s (A) vs PLF 12 s plus EP-30Gy 3s
- RCT préopératoire :
 - pRC 16% vs 2%
 - pN0 64% vs 38%
- Survie à 3 ans 47% vs 28% (p=0,07)
- Mortalité postop 10% vs 4% (p=0,26)



Conclusions

- Chez les patients avec un cancer oesophagien résecable, la radio-chimiothérapie pré-opératoire :
 - Augmente significativement la survie globale et sans maladie, quels que soient l'âge, l'état général et l'histologie, avec un bénéfice supérieur chez les femmes
 - Non confirmé par essai FFCD 9901
 - Augmente le taux de résection R0, sans accroître la mortalité post-opératoire
 - Parait supérieure à la CT préopératoire dans les ADK

QCM 3 : 1 ou plusieurs bonnes réponses

Dans le TNCD, la CT pré-opératoire est une référence ou une alternative

- 1 – Dans le cancer épidermoïde T2 N0 du 1/3 moyen**
- 2 – Dans le cancer épidermoïde T2 N1 du 1/3 moyen**
- 3 – Dans l'adénocarcinome T3 N0**
- 4 – Dans l'adénocarcinome T3 N1**
- 5 – Dans le cancer épidermoïde T3 N1 du 1/3 moyen**

QCM 4 : 1 ou plusieurs bonnes réponses
Dans le TNCD, la RCT pré-opératoire est
une référence ou une alternative

- **1 – Dans le cancer épidermoïde T2 N0 du 1/3 moyen**
- **2 – Dans le cancer épidermoïde T2 N1 du 1/3 moyen**
- **3 – Dans l'adénocarcinome T3 N0**
- **4 – Dans l'adénocarcinome T3 N1**
- **5 – Dans le cancer épidermoïde T3 N1 du 1/3 moyen**

TNCD 2007-2008 INDICATIONS

CANCERS INVASIFS OPERABLES

1 – uT1-T2 N0

Œsophage Thoracique

- **Référence : oesophagectomie (accord prof)**
- **Alternatives :**
 - **Radio-chimiothérapie exclusive si CI chirurgicale (grade C)**
 - **Chimiothérapie post-opératoire (2 cures 5FU-CDDP) si pN+ et patient en bon état, demandeur et informé (grade C)**

Œsophage Cervical

Radiochimiothérapie généralement proposée en première intention

TNCD 2007-2008 INDICATIONS

CANCERS INVASIFS OPERABLES

2 – uT1-T2 N1 et T3 N0

Œsophage Thoracique

- **Alternatives :**

- Radio-chimiothérapie pré-opératoire (grade B **[A ?]**)
- Chimiothérapie pré-opératoire (grade C **[A ?]**)
- Radio-chimiothérapie exclusive si CI chirurgicale (accord prof)

- **Essais :**

- **FFCD 9901** : Chirurgie seule vs RT-CT pré-opératoire
- **PRODIGE 3 - FFCD 05-05 phase I-II** : 5FU-cisplatine-radiothérapie et cetuximab en pré-opératoire

Œsophage Cervical

Radiochimiothérapie généralement proposée en première intention

TNCD 2007-2008 INDICATIONS

CANCERS INVASIFS OPERABLES

3 - Stade III (T3 N1, T4 N0-N1)

- **Références**

- **Cancers épidermoïdes** : RCT exclusive (**grade A**)

Si persistance tumorale après RCT ou récurrence précoce après réponse complète, chirurgie de rattrapage (accord prof)

- **Adénocarcinomes** : CT puis chirurgie (**grade C [A ?]**)

- **Alternatives**

- **Epidermoïdes ou adénocarcinomes** : RCT pré-opératoire (accord prof [**grade A?**])

- **Adénocarcinomes** : **RCT** exclusive (accord prof)

- **Essai** : **PRODIGE 5** Phase III : FOLFOX4-RT vs 5FU-Cisplatine-RT

QCM 3 : 1 ou plusieurs bonnes réponses

Dans le TNCD, la CT pré-opératoire est une référence ou une alternative

- 1 – Dans le cancer épidermoïde T2 N0 du 1/3 moyen**
- 2 – Dans le cancer épidermoïde T2 N1 du 1/3 moyen**
- 3 – Dans l'adénocarcinome T3 N0**
- 4 – Dans l'adénocarcinome T3 N1**
- 5 – Dans le cancer épidermoïde T3 N1 du 1/3 moyen**

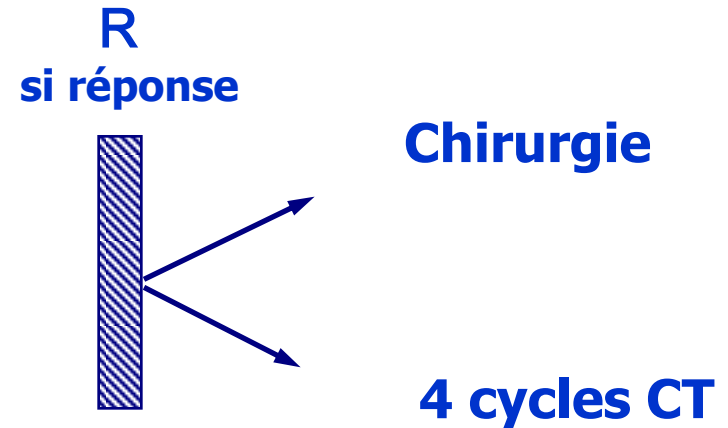
QCM 4 : 1 ou plusieurs bonnes réponses

Dans le TNCD, la RCT pré-opératoire est une référence ou une alternative

- 1 – Dans le cancer épidermoïde T2 N0 du 1/3 moyen**
- 2 – Dans le cancer épidermoïde T2 N1 du 1/3 moyen**
- 3 – Dans l'adénocarcinome T3 N0**
- 4 – Dans l'adénocarcinome T3 N1**
- 5 – Dans le cancer épidermoïde T3 N1 du 1/3 moyen**

Proposition 2008 essai stratégique PRODIGE dans les cancers localement avancés opérables

- RCT d'induction basée sur essais PRODIGE 3 et 5
- Tumorothèque ; sérothèque



Stratification : baisse de SUV ; sexe ; N0/N1 ; centre

- Objectifs :
 - survie globale
 - valider la valeur prédictive de la TEP précoce (pts opérés)
 - rechercher des profils pronostiques et prédictifs pré-thérapeutiques d'utilité de la chirurgie après RCT

Analyses de sous-groupes

■ Age :

- **SG** : interaction S ($p=0,048$; 9 essais)
- **SSM** : interaction NS ($p=0,11$; 5 essais)

■ Etat général :

- **SG** : interaction NS ($p=0,32$; 4 essais)
- **SSM** : interaction NS ($p=0,88$; 3 essais)

■ Histologie :

- **SG** : interaction NS ($p=0,26$; 9 essais)
- **SSM** : interaction NS ($p=0,91$; 5 essais)

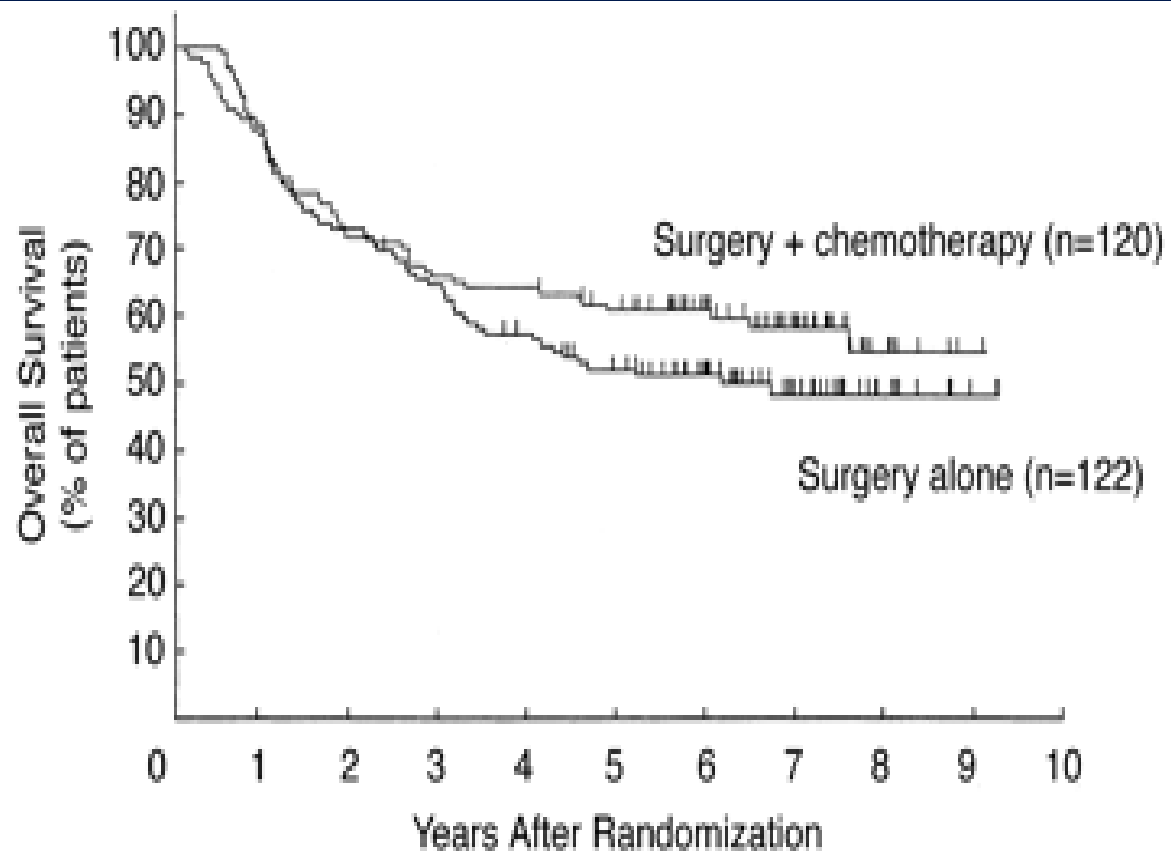
■ Sexe :

- **SG** : interaction S ($p=0,001$; 9 essais)
- **SSM** : interaction S ($p=0,12$; 5 essais)

CHIMIOThERAPIE POSTOPERATOIRE DANS LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

| <i>Auteurs</i> | <i>n</i> | <i>Traitement</i> | <i>Décès dus à la CT (n)</i> | <i>Survie méd. (m)</i> | | <i>Surv 5 ans (%)</i> | | <i>P</i> |
|------------------|----------|-------------------|------------------------------|------------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------|
| | | | | <i>chir</i> | <i>chir+CT</i> | <i>chir</i> | <i>chir+CT</i> | |
| Pouliquen (1996) | 120 | 5FU-CDDPx8 | 4 | 14 | 13 | 8 | 6 | N S |
| Ando (1997) | 205 | CDDP-Vindesine x2 | 0 | 48 | 56 | 45 | 48 | N S |
| Ando (2003) | 242 | 5FU-CDDPx2 | 1 | 54 | 96 | 52 | 61 | N S |

SURVIE GLOBALE

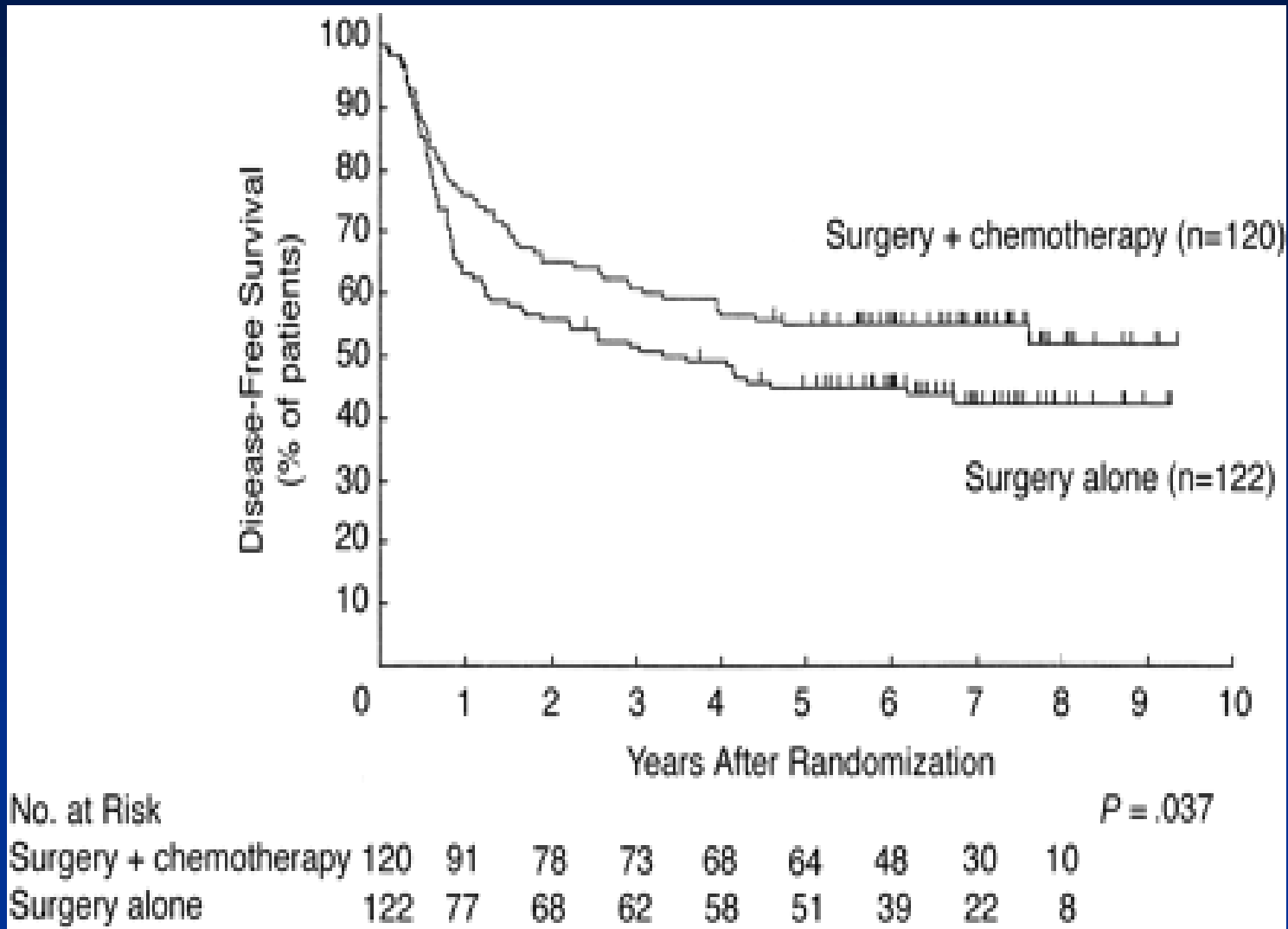


No. at Risk

| | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Surgery + chemotherapy | 120 | 105 | 86 | 79 | 77 | 70 | 52 | 30 | 10 |
| Surgery alone | 122 | 108 | 89 | 78 | 67 | 57 | 43 | 24 | 9 |

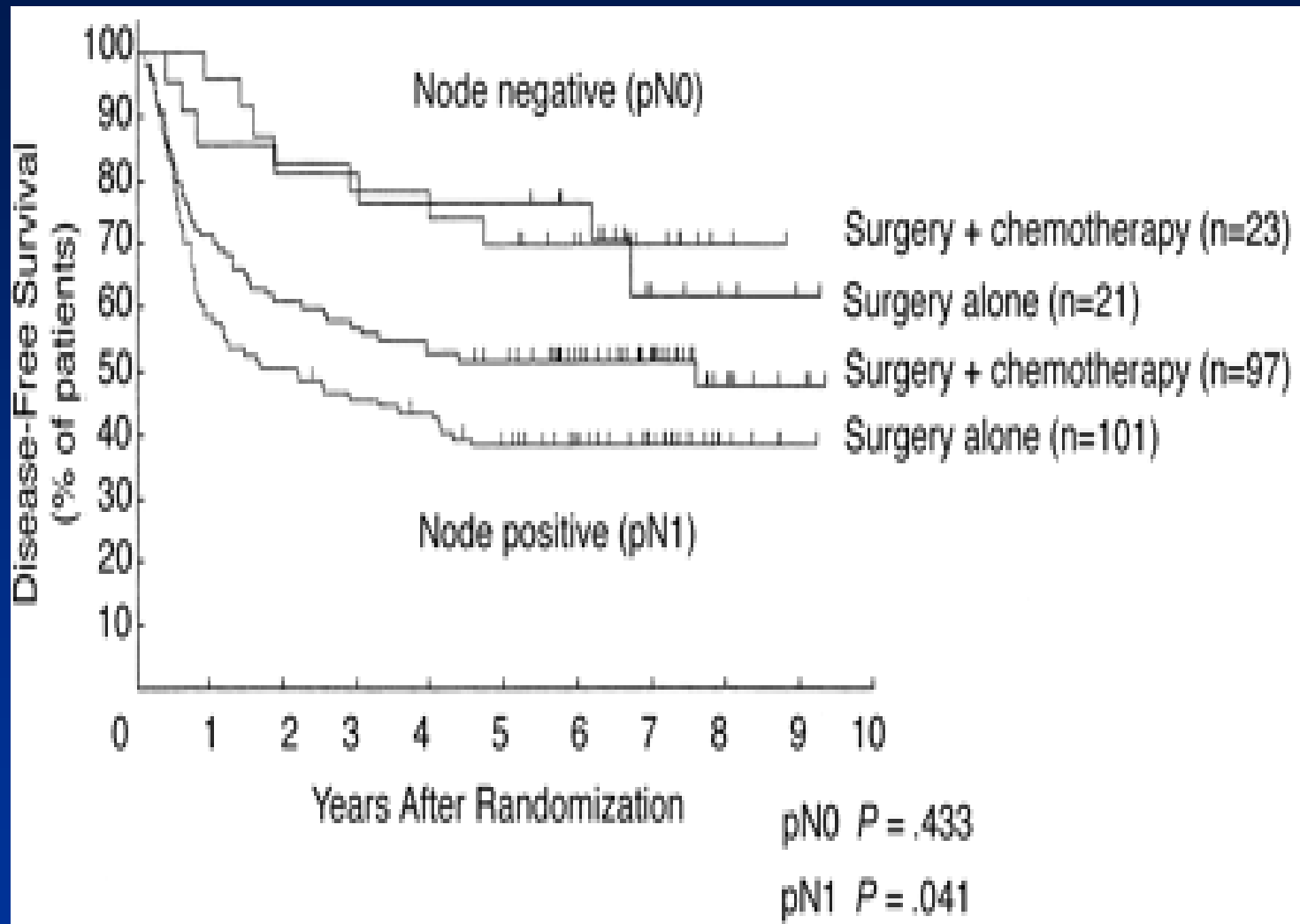
(Ando et al. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 4592-6)

SURVIE SANS RECIDIVE



(Ando et al., J Clin Oncol 2003 ; 21 : 4592-6)

SURVIE SANS RECIDIVE SELON LE STATUT GANGLIONNAIRE



(Ando et al. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 4592-6)

LE PRONOSTIC DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE A PEU CHANGE EN 25 ANS

1976-2002 – Registre Bourguignon :

- Résection R0 passée de 21 à 24%
- Survie à 3 ans :
 - globale inchangée à 11%
 - passée de 26 à 30% après chirurgie curative
- Mortalité opératoire passée de 12 à 7%

(Bouvier et al., EJC 2006;42:228-33)

QCM 1 : 1 ou plusieurs bonnes réponses

Dans les cancers épidermoïdes opérables :

- 1 – La CT pré-opératoire n'améliore pas la survie à 5 ans**
- 2 – La CT pré-opératoire améliore la survie à 5 ans de 13%**
- 3 – La CT pré-opératoire n'augmente pas la mortalité post-opératoire**
- 4 – La CT pré-opératoire améliore la survie à 5 ans de 4%**

QCM 2 : 1 ou plusieurs bonnes réponses

RCT pré-op dans les cancers opérables

- 1 – La RCT pré-opératoire n'améliore pas la survie à 5 ans**
- 2 – La RCT pré-opératoire améliore la survie à 5 ans de 7%**
- 3 – La RCT pré-opératoire n'augmente pas significativement la mortalité post-opératoire**
- 4 – La RCT pré-opératoire améliore la survie à 5 ans de 12%**
- 5 – Les adénocarcinomes ne tirent pas bénéfice de la RCT pré-opératoire**

Contexte scientifique

Stratégies pré-opératoires :

- **Radiothérapie**
 - Méta-analyse DIP (Arnott, 1998)
- **Chimiothérapie**
 - Méta analyses basées sur la littérature (Urschel, 2003 ; Cochrane, 2005 ; Gebski, 2007)
- **Chimio-radiothérapie**
 - Méta analyses basées sur la littérature (Urschel, 2003 ; Fiorica, 2006 ; Gebski, 2007)

Caractéristiques des populations

■ Caractéristiques des patients

- Age > 60 : 54%
- Hommes : 79%
- OMS 0-1 : 71%
- Epidermoïde : 54%
- Localisation :
 - *1/3 moyen et inférieur* : 67%
 - *Cardia* : 11%

■ Résultats disponibles

- SG : 9 essais – 2 .102 patients
- SSM : 7 essais – 1.849 patients
- Taux de résection R0 : 7 essais – 1.887 patients
- Mortalité post-opératoire : 7 essais – 1.849 patients

Caractéristiques des populations

- Age : > 60 : 53,2% ; ≤ 50 : 14,2%
- Hommes : 82,6%
- Etat général 0-1 : 97,9%
- Epidermoïde : 67,6%
- Localisation :
 - *1/3 moyen* : 39,8%
 - *1/3 inférieur* : 51,6%
 - *Cardia* : 3,9%

ESSAI FFCD 9901

- Caractéristiques cliniques et tumorales identiques dans les 2 bras : (hommes : > 80 % ; âge moyen : 57-58 ans ; cancers épidermoïdes : > 65 % ; stade I : 17-18 % ; stade IIA : 50 % ; stade IIB : 30-32 %)
- 86 % bras RCT et 94 % bras chirurgie ont été opérés
- Effets secondaires plus importants bras RCT que bras chirurgie (65 versus 34 % ; $p = 0,003$)
- Effets secondaires de grade 3/4 identiques dans les 2 bras (63 versus 53 % ; $p = 0,59$)

| Suivi post-opératoire | RCT + chirurgie (n = 84) | Chirurgie (n = 97) | p |
|--|--------------------------|--------------------|---------|
| Mortalité post-opératoire à 30 jours, n (%) | 6 (7,3) | 1 (1,1) | 0,054 |
| Morbidité post-opératoire, n (%) | 37 (44,1) | 45 (49,5) | 0,18 |
| Nombre moyen d'adénopathies réséquées, n (%) | 17,7 | 23,9 | < 0,001 |
| Résection R0, n (%) | 81 (96,4) | 84 (92,3) | 0,33 |
| RC histologique, n (%) | 24 (28,6) | - | - |

| | RCT + Chirurgie (n = 84) | Chirurgie (n = 97) | p | HR (IC ₉₅) |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------|----------------------------|
| SG médiane, mois (extrêmes) | 31,8 (25,2-72,5) | 44,5 (29,8-59,1) | 0,68 | 0,92 (0,63-1,35) |
| SG à 3 ans (%) | 48,6 | 55,2 | | |
| SSR médiane, mois (extrêmes) | 24,6 (14,9-46,9) | 26,0 (22,9-43,1) | 0,98 | 1,01 (0,71-1,43) |
| SSR à 3 ans (%) | 41,2 | 43,9 | | |

- Aucun sous-groupe (\leq ou $>$ 60 ans, sexe, stade, N+ ou non) ne bénéficiait de la RCT néo-adjuvante
- Devant la très faible probabilité de démontrer une différence entre les 2 groupes, l'essai a été interrompu prématurément, incluant 195 malades et non 380 comme prévu initialement

Conclusion

- Dans les cancers de l'œsophage de stade I-II, la RCT néo-adjuvante :
 - N'apporte aucun bénéfice en termes de SG et de SSR
 - N'augmente pas le taux de résection R0 malgré un taux de RC histologique élevé (28,6 %) démontrant son efficacité
 - Est associée à une mortalité post-opératoire plus importante ($p = 0,054$)
 - Donne plus d'effets secondaires sans augmenter la toxicité de grade 3/4

- Questions à explorer à l'avenir :
 - Faut-il réserver un traitement néo-adjuvant aux patients N+ ?
 - Faut-il modifier la radiothérapie : utilisation de l'IMRT avant chirurgie ?
 - Faut-il préférer un traitement par chimiothérapie néo-adjuvante seule ?