

JFHOD

2019
obésité

Invité LE MAROC

PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS

Société Nationale Française
de Gastro-Entérologie
SNFGE

FMC
HGE

Radiochimiothérapie des cancers de l'œsophage et de la jonction oesogastrique

Antoine ADENIS
ICM, IRCM, Montpellier
Université Catholique de Lille

Objectifs pédagogiques

- Quels sont les protocoles actuels de radiochimiothérapie (RCT) exclusive?
- Quels sont les protocoles actuels de RCT néo-adjuvante?
- Connaitre la différence de prise en charge entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes
- Connaitre les indications de la RCT dans le traitement des cancers de l'oesophage



LIENS D'INTÉRÊT

- BAYER SA: recherche clinique, conseil
- BEIGENE: recherche clinique
- BMS: recherche clinique, conférences, conseil
- MERCK KGaA: recherche clinique
- MERCK/MSD: recherche clinique, conférences, conseil
- SANOFI: recherche clinique
- SERVIER: conférencier, conseil

Radiochimiothérapie (RCT) exclusive

Où en sommes nous?

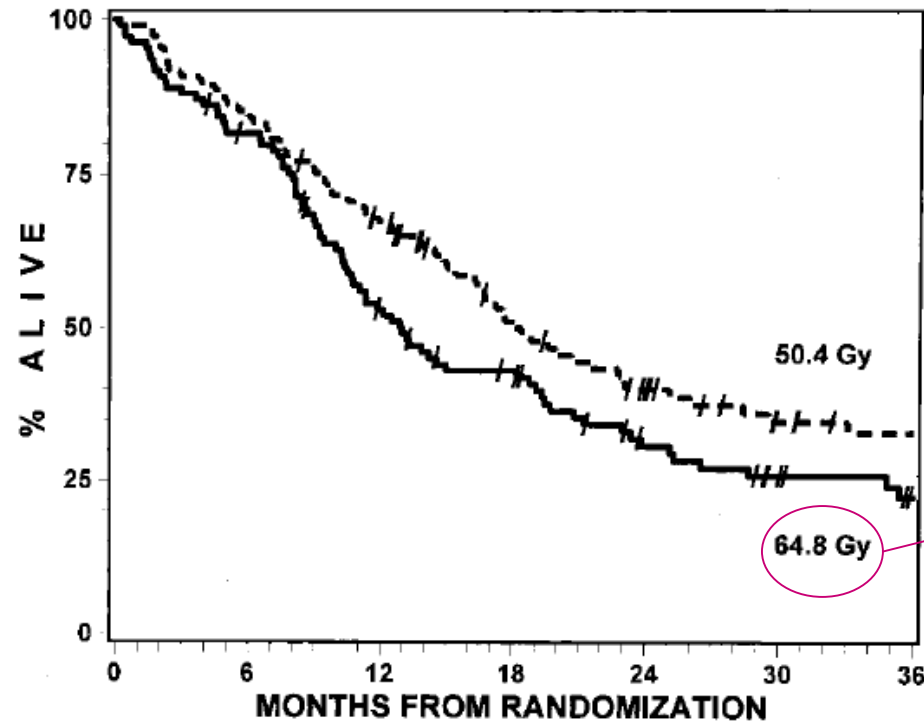
La RCT concomitante (et séquentielle) est plus efficace que la radiothérapie (RT) exclusive (RTOG 8501)

- n = 123 (+69), 20% d'ADK
- RT 64 Gy vs RT 50 Gy + FU/CDDP (puis FU/CDDP)

	RCT	RT
Récidives loco-régionale	45%	66%
Survie à 8 ans	22%	0%

Augmenter le contrôle local par la dose de RT?

RCT FU-CDDP (50,4 vs 64,8Gy), N=236



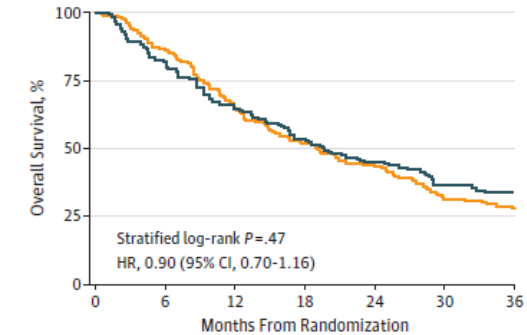
- Pas de bénéfice de survie globale de l'escalade de dose de RT
- Pas de bénéfice de survie sans rechute loco-régionale

Associer une thérapie ciblée à la RCT?

L'association RCT + cetuximab est au mieux inefficace, au pire délétère !

RTOG 0436: CDDP/paclitaxel ± cetuximab
N=328 patients, **ADK: 62%**, **SCC: 38%**

Suntharalingam, JAMA Oncol 2017

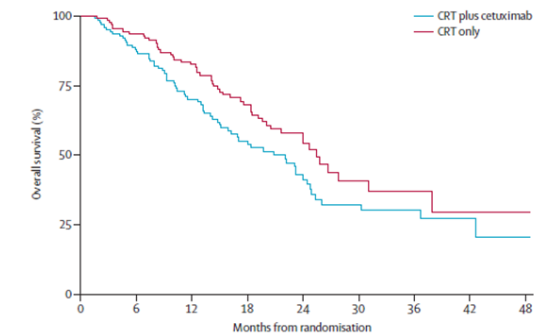


Patients at risk

RT+Chemotherapy + Cetuximab	159	126	99	80	67	54	41
RT+Chemotherapy	169	145	107	86	72	48	36

SCOPE1 : CDDP/capécitabine ± cetuximab
N=258, **ADK: 26%**, **SCC: 71%**

Crosby, Lancet Oncol 2013



Number at risk

CRT plus cetuximab	129	106	70	45	25	16	12	4	1
CRT only	129	114	87	56	31	12	8	3	2

Peut-on faire mieux que le FU-CDDP
en matière de chimiothérapie (CT)?

Certainement pas avec une association carboplatine/paclitaxel

Ce n'est pas prouvé!

Annals of Oncology 25: 638-643, 2014
doi:10.1093/annonc/mdt589
Published online 2 February 2014

A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients

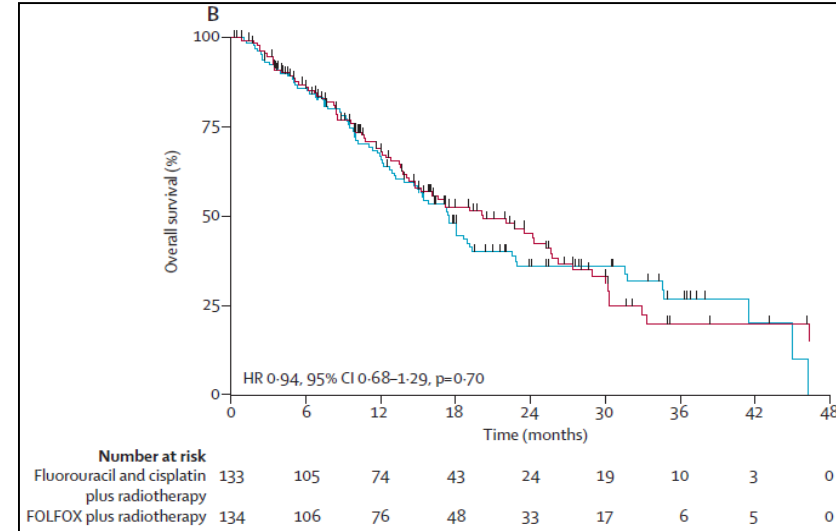
J. Honing^{1,†}, J. K. Smit^{1,†}, C. T. Muijs², J. G. M. Burgerhof³, J. W. de Groot⁵, G. Paardekooper⁶, K. Muller⁷, D. Woutersen⁸, M. J. C. Legdeur⁹, W. E. Fiets¹⁰, A. Slot¹¹, J. C. Beukema², J. Th. M. Plukker¹ & G. A. P. Hospers^{4*}

- **Place du carboplatine / paclitaxel?**
 - Pas de différence de survie
 - Toxicité sévère: 55% (CDDP-FU) vs 22% (Carbo-PCT)
- **Titre trompeur – Etude rétrospective**
 - CT non randomisée (CT selon centre!)
 - RT non standardisée: 46,8–70 Gy (médiane: 50,4)
 - Pas d'ajustement sur facteurs pronostiques

Folfox-RT vs FU-CDDP-RT (Prodige 5)

- **Place de l'oxaliplatine?**
- Phase II/III, **SCC/ADK** (14%)
- n=267 pts non éligibles à la chirurgie
- Objectif principal: survie globale

- Toxicité avec Folfox (vs CDDP-FU)
 - Moins de mucites sévères (7 vs 3%)
 - Moins d'élévation créat sévère
 - Plus de toxicité neurologique (18 vs 1%)
 - **Moins de décès toxiques (2.2 vs 9.6%)**



Folfox-RT

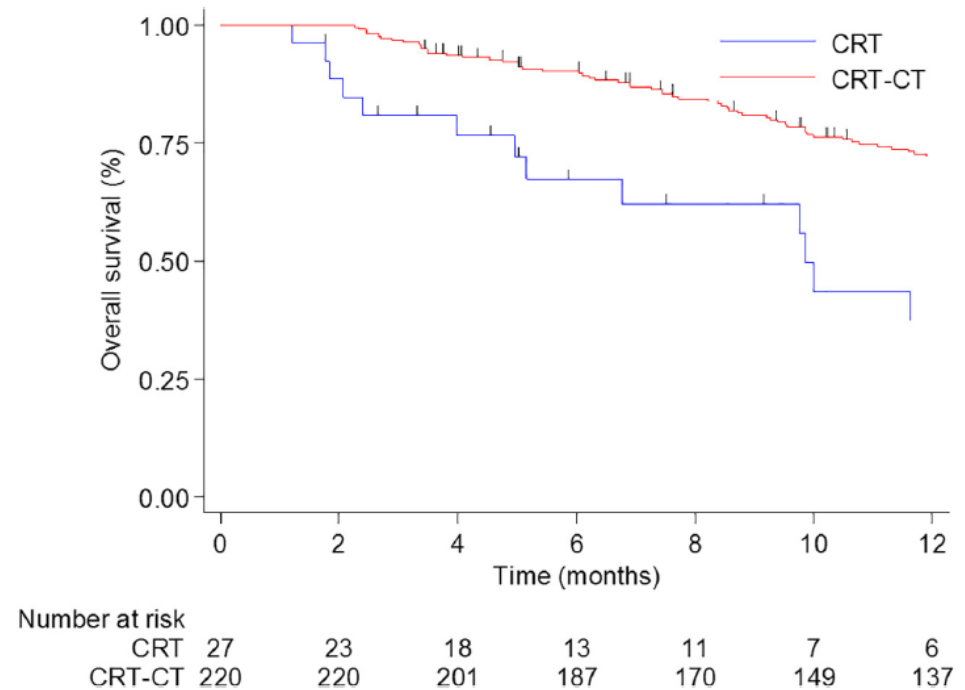
- n'augmente pas la survie
- n'augmente pas la qualité de vie
- est un traitement ambulatoire
- Est un traitement plus sûr

Conroy, Lancet Oncol 2014

Bascoul-Mollevi, Eur J Cancer 2017

Les cycles de chimiothérapie post-RCT sont-ils utiles?

- **Etude post hoc de Prodigé 5**
 - 220 pts AVEC chimio de consolidation
 - 27 pts SANS chimio de consolidation (toxicité: 15, DC: 4, Progression: 3, autre : 5)
- Groupes comparables pour principaux facteurs pronostiques
- Survie médiane
 - 20.1 m AVEC chimiothérapie de consolidation
 - 9.9 m SANS chimiothérapie de consolidation



Débuter par la CT et terminer par la RCT?

- RTOG0113: 72/84 pts évaluable inclus en 4 ans par 36 centres !
- SSC:25/ADK:47, non opérables ou non opérés.
- **faire passer survie globale à 1 an de 60% (RTOG) à 77,5% pour aller en phase 3**

R < $\begin{cases} \text{FU-CDDP-paclitaxel puis RCT avec FU-paclitaxel} \\ \text{CDDP-paclitaxel puis RCT avec CDDP-paclitaxel} \end{cases}$

	% SV 1a	médiane	toxicités sévères
CT-RCT (FU)	76%	28,7 m	71%
CT-RCT (sans FU)	69%	14,9 m	80%
RTOG historique	66%	18,8 m	40%

- ▶ Pas de phase 3
- ▶ Aucun des 2 schémas n'est recommandé !

Que penser de la RCT exclusive
chez des patients opérables ?

Préservation de la phonation chez les patients justifiant (en théorie) d'une oesopharyngectomie totale

- Une seule phase II prospective de RCT avec FU-CDDP chez des patients avec cancer de l'oesophage cervical opérable
- Les patients avec tumeur T1 non candidats à une oesopharyngolaryngectomie totale étaient exclus.

- survie à 3 ans: 66.5%
- **Survie à 3 ans larynx en place: 52.5%**

RCT exclusive chez patients ayant refusé la chirurgie à la fin de la RCT primitivement préopératoire

- 61/622 pts avec K oesophage/JOG
- ADK 66%
- T3 8%, N+ 57%; IIB/IIIA 80%

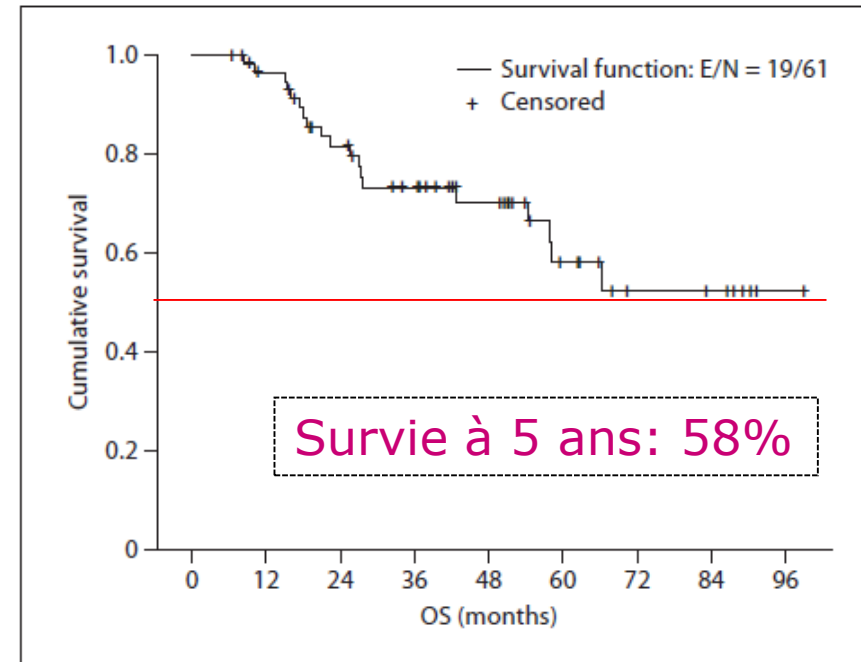


Fig. 1. Kaplan-Meier overall survival plot for all 61 patients. OS denotes overall survival.

Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer (Review)

Best LMJ, Mughal M, Gurusamy KS

Best LMJ, Mughal M, Gurusamy KS.
Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011498.
DOI: 10.1002/14651858.cd011498.pub2.
www.cochranelibrary.com

Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer (Review)
Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

- Sur la base d'essais à faible niveau de preuve, **la RCT exclusive apparait au moins équivalente à la chirurgie**, chez:
 - Les patients avec carcinome épidermoïde
 - Les patients dont l'état clinique est compatible avec la chirurgie

- Stahl, J Clin Oncol 2005, 2008
- Chiu, Gastroenterology 2006; Teoh, Ann Oncol 2013
- Bedenne, J Clin Oncol 2007; Bonnetain, Ann Oncol 2006
- Carsten, ASCO 2007

Indications et modalités de la RCT exclusive

TNCD 2016

- Cancers non opérables/non résécables, non métastatiques
- Patients refusant la chirurgie
- Cancers localement évolués opérables cT3 N1, cT4N0-N1

.....réévaluation à plus de 4 sem post RCT, et la possibilité d'une chirurgie initialement non planifiée doit être à nouveau discutée (équipe spécialisée), surtout en cas de réponse incomplète ou de non-réponse, si une exérèse de type R0 peut être anticipée. (avis d'Experts)

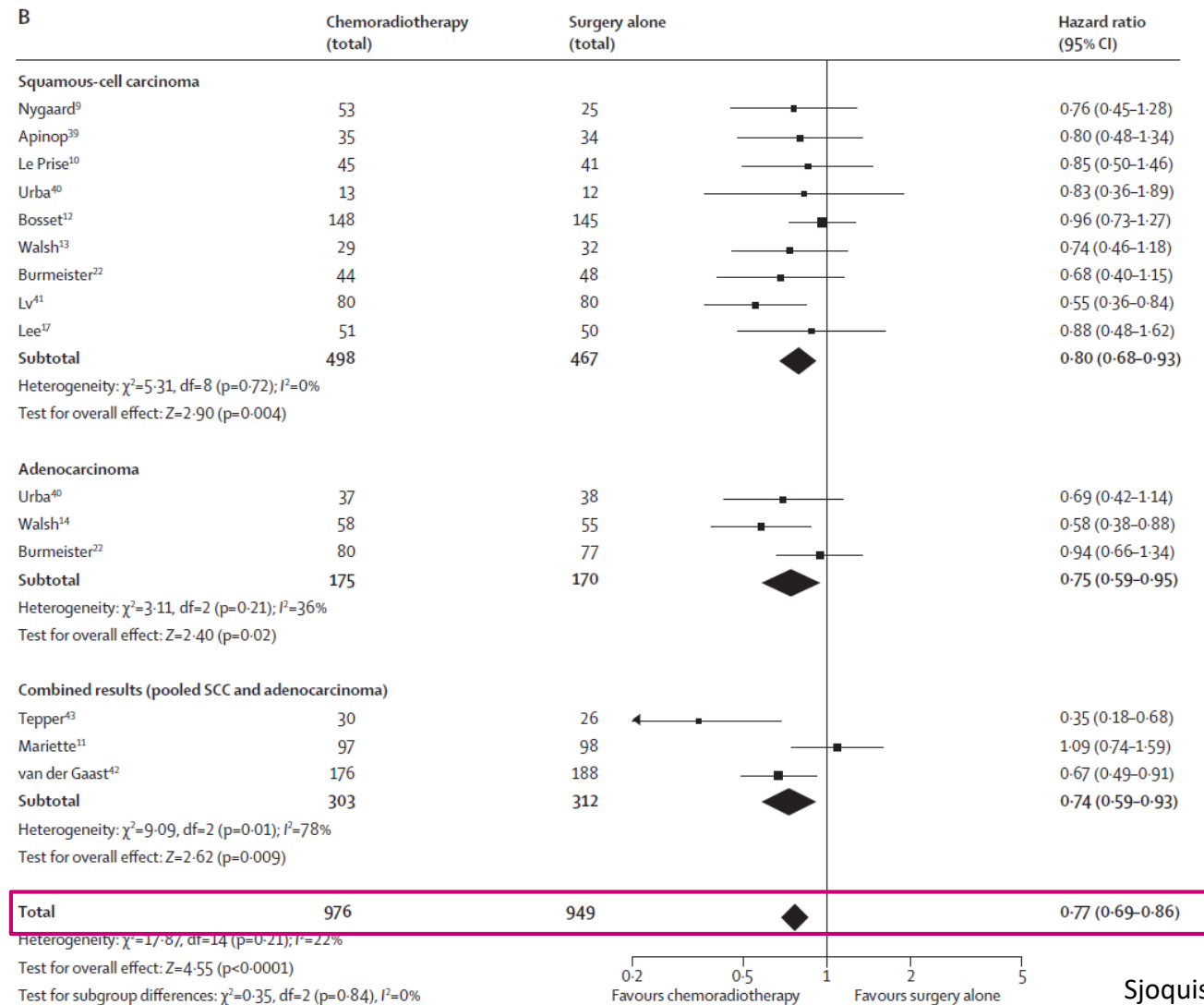
- RT fractionnement classique, dose limitée à 50 Gy
- 5FU-cisplatine ou FOLFOX ou (taxol-carboplatine) (!!???)

RCT préOpératoire

Où en sommes nous?

Meta-Analyse

La RCT préOp (vs chir seule) réduit le risque de décès de 23%



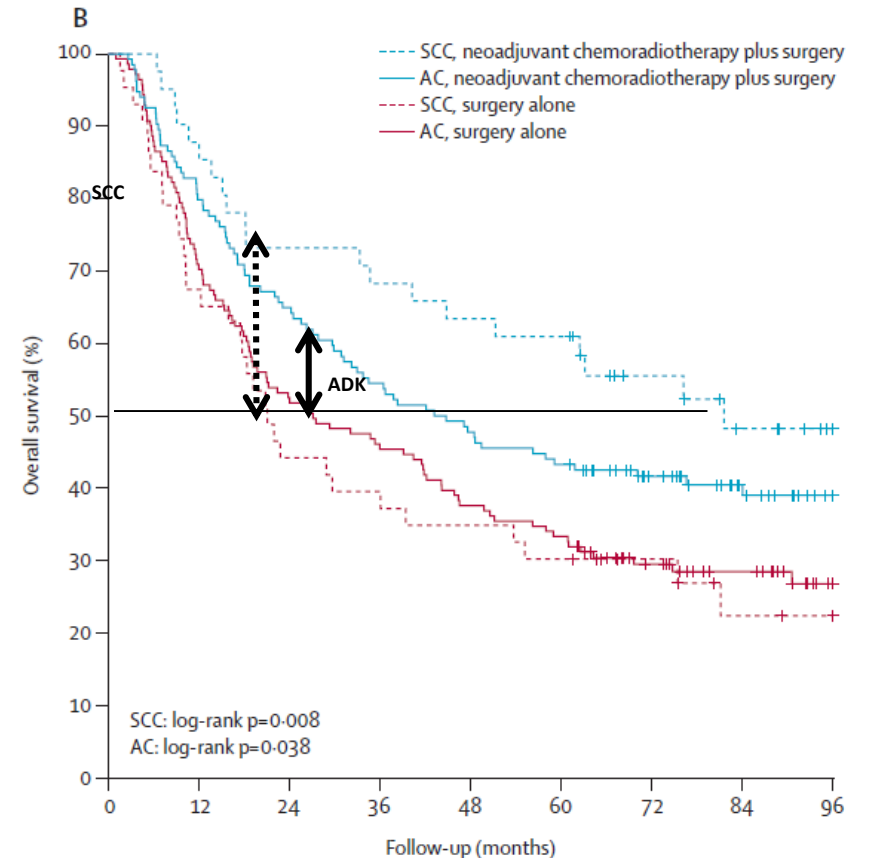
Chimio
majoritaire

5FU
CDDP

Etude Cross: Chir vs RCT-chir

une étude contemporaine positive sur la survie !

- N=368, œsophage et JOG_{sw1-2}
 - 85% de sous carénaires
 - **ADK (75%), SCC (23%)**
 - RT 41,4 Gy, CT hebdo carboplatine-paclitaxel
 - Mortalité postOpératoire: 6% dans les 2 bras
 - R0: 92% vs 69%
- **La RCT préOp réduit le risque de décès de 32% (- 52% pour les cancers épidermoïdes!)**



	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Number at risk									
SCC, neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery	41	35	30	28	26	25	17	11	6
SCC, surgery alone	43	29	19	17	16	13	9	5	4
AC, neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery	134	107	87	73	64	58	42	29	16
AC, surgery alone	141	99	73	64	53	47	32	23	10
Total	359	270	209	182	158	143	100	68	36

RCT préOpératoire pour tous les patients?

Peut-être pas pour les tumeurs moins évoluées....

- N=195, œsophage et JOG_{sw1}
- 90% de sous carénares
- ADK (29.2%), SCC (70.3%)
- RT 45 Gy, CT 5FU-CDDP

- Mortalité postOpératoire: 7,4% vs 1,1%
- R0: 93.8% vs 92.1%
- **Étude négative sur survie**

	CROSS N=368	FFCD N=195
Sous carénaire	85%	90%
ADK	75%	29%
SCC	23%	70%
cT1T2	17%	81%
cN0	32%	72%

Mariette, J Clin Oncol 2014

RCT préOp (vs CT préOp) dans les JOG?

Stahl, J Clin Oncol 2009

- 126 JOG sur 354 attendues
- CT-RCT préOp vs CT préOp
- CT=CDDP-FU
- Résultats
 - R0 idem dans les 2 bras
 - Mortalité opératoire: 3.8 vs 10.2%
 - **survie: ns en faveur CT-RCT**

Klevebro, Ann Oncol 2016

- N=181 K oeso (18% de JOG)
- CT-RCT préOp vs CT préOp
- 3 cy FU-CDDP (oxaliplatine ou carboplatine autorisés)
- Résultats
 - R0 87% vs 74% en faveur de RCT
 - **pCR: 28% vs 9% (p=0.01)**
 - Mortalité opératoire: 8% vs 3%
 - **pas de différence de survie**

- ▶ Pas de différence de survie entre RCT préOp et CT préOp
- ▶ Plus de pCR avec RCT préOp

Place de la chimiothérapie d'induction AVANT la RCT préOp?

3 études randomisées négatives

► Option thérapeutique non validée

Indications de la RCT préopératoire

TNCD 2016

- Pas d'indication de RCT préOp pour les cancers localisés opérables (stades I et II), mais plutôt chirurgie seule ou CT périOp en cas d'ADK du bas œsophage et JOG.
- SCC, Stades III : cT3 N1, cT4N0-N1: RCT preOP ou RCT exclusive
- ADK, Stades III : cT3 N1, cT4N0-N1: RCT preOp ou CTx preOp ou CTx periOp ou RCT exclusive

Doit-on différencier la prise en charge thérapeutique entre ADK et SCC de l'œsophage?

- Pas vraiment, même si meilleur impact de la RCT sur la survie obtenu chez les SCC
- ▶ Site tumoral et stade tumoral (et hauteur) et état clinique guident la stratégie thérapeutique +++
 - Œsophage cervical, œsophage intra-thoracique, JOG
 - Stades I et II vs stades III
 - Opérables vs non opérables sur la base de l'état général

POINTS FORTS

- ▶ La RCT concomitante exclusive est le traitement de référence des cancers de l'œsophage localisés non résécables et/ou non opérables
- ▶ Les modalités de celle-ci reposent sur un fractionnement classique, une dose de 50,4 Gy, et une CT de type fluorouracile/cisplatine ou fluorouracile/oxaliplatine
- ▶ Lorsque la chirurgie est envisagée, la RCT préopératoire des cancers épidermoïdes de l'œsophage n'est pas indiquée pour les stades I et II
- ▶ Les modalités de la RCT préopératoire pour les stades III reposent sur un fractionnement classique, sans dépasser 50,4 Gy, et une CT associant carboplatine/paclitaxel ou fluorouracile/oxaliplatine
- ▶ Le traitement pré-opératoire des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique peut indifféremment faire appel à la RCT préopératoire, à la CT péri-opératoire, voire même à la CT préopératoire.