

Cancer épidermoïde de l'œsophage avant la décision opératoire :

Orientations thérapeutiques selon le bilan

DESC Brest
Juin 2008
Gauthier Decanter
CHU Poitiers

Résultats du bilan

- État des lieux... cancers pulmonaires ou ORL associés
- État général
 - Âge ; bilan nutritionnel et polypathologique comorbidités : cirrhose, BPCO, artériopathie, insuf rénale
 - Pré-thérapeutique : cardio-pulmonaire +++ (possibilité de thoracotomie ou de chimiothérapie par sels de platine)
- Stade TNM & localisation du carcinome épidermoïde (SCC)

Les différents ttt

- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Chirurgie
- Endoscopie :
 - Mucosectomie
 - Prothèse ou dilatation
 - Destruction locale (curiethérapie, électrocoagulation, laser...)

Radiothérapie

- CI relative : fistule œso-bronchique
 - ⇒ Endoprothèse
- 40 à 65 Gy
- Ttt exclusif / néo-adjuvant / adjuvant
 - ⇒ Effets insuffisants

Chimiothérapie

- Classiquement : sels de platine associé au 5FU
- En général :
 - 5FU : 800 à 1000 mg/kg/j sur 5j
 - Cisplatine CDDP: 75 à 100 mg/kg bolus à J₁
- 30 à 40% de réponse objective
- Médiane de survie : environ 7 mois
- En 2^o ligne : pas de référence...

Chirurgie

Opérabilité :

- Âge <75
- Perte de poids <15%
- OMS \leq 2
- Score risque opératoire en fonction du Karnofsky & Pms-Foie-Cœur : Bartels,Stein,Siewert - BJS 1998

Résécabilité :

- < T4 : Aorte & arbre trachéo-bronchique
- < stade IVa ou b : Métastase à distance
- 5 cm au dessus du pôle supérieur de la tumeur

Chirurgie

- Localisation cervicale
 - Pharyngolaryngectomie circulaire et oesophagectomie totale
- Localisation thoracique
 - 1/3 supérieur : triple abord avec possibilité de laryngectomie et trachéostomie
 - 2/3 inférieurs : Oesogastrectomie polaire supérieure avec plastie gastrique & curage 2 champs, Lewis-Santy
- Curage : 6 gg médiastinaux minimum

Chirurgie

- Morbidité : 25%
 - Fistule anastomotique (6 à 8%)
 - Complications respiratoires (6%)
 - Plaie canal thoracique, paralysie récurrentielle,...
- Mortalité (fistule dans 1/3 des cas)
 - 1 à 10% en moyenne
 - 1 à 2% centres experts

Chirurgie

Facteurs pronostiques pré-opératoires :

Woronoff & al, 293p prospective

Mariette & al, 493p retrospectif

⇒ 3 groupes :

- Pas de dysphagie (Nx) : 35 à 50% de survie à 5 ans
- Dysphagie et N- au scanner : 21 à 23% de survie à 5 ans
- Dysphagie et N+ au scanner : 0 à 11% de survie à 5 ans

Associations

- 1) Chimiothérapie + chirurgie
- 2) Radio-chimiothérapie (RCT)
... patients inopérables ...
- 3) RCT seule vs chirurgie
... patients opérables ...
- 4) RCT+chirurgie vs RCT seule

1- Chimiothérapie + chirurgie

EN NEO-ADJUVANT

- Études randomisées nombreuses (adénoK+++)

Lancet 2002, 802p (1/3 SCC)

- Schéma : 5FU-CDDPx2 (dont 1/3 avec Rxth) + chirurgie
vs chirurgie seule
- Médiane de survie : 16,8 mois vs 13,3 (p=.004)
- MAIS... NS pour SCC

Critiques publiées...

Pas de TNM pré-ttt

pTNM CT < pTNM chir

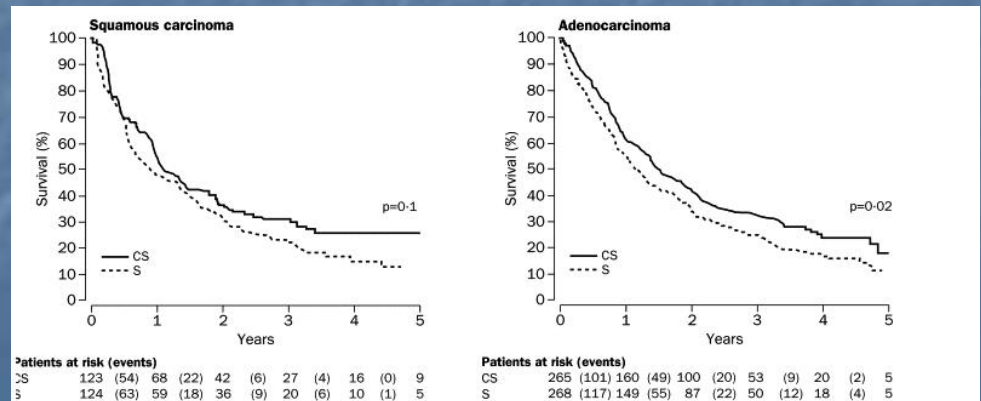


Figure 5. Survival from date of randomisation by histology. One patient with squamous carcinoma and one with adenocarcinoma died after 5 years.

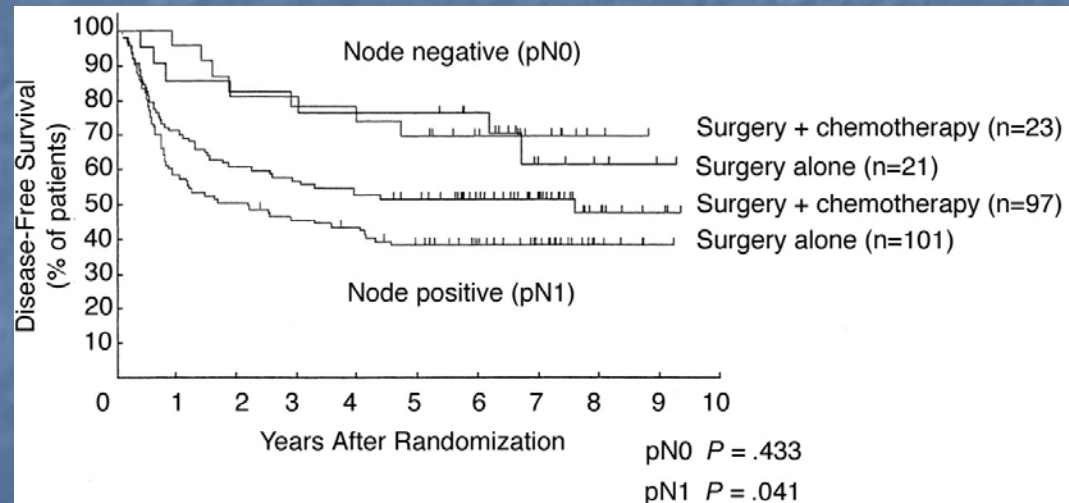
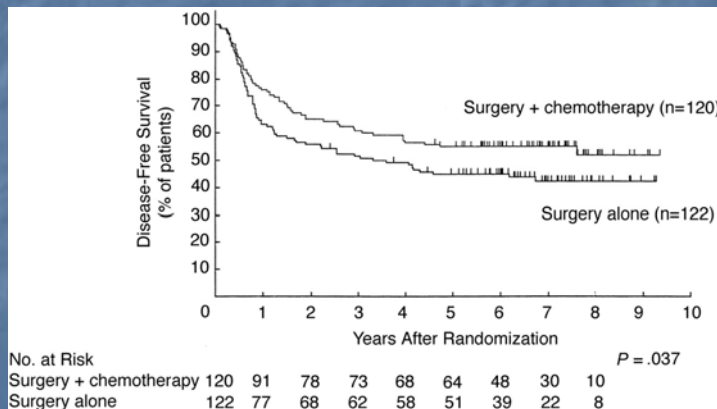
Chimiothérapie + chirurgie

EN ADJUVANT

Ando & al, J Clin Onc 2003

242 p, 100% SCC, randomisés

- Chir puis 5FU-CDDPx2 vs chir seule
- Seule la survie sans récurrence était meilleure et surtout chez les pN₁



⇒ Autres essais négatifs...

2- Radio-chimiothérapie

- Carcinome épidermoïde = radio-chimiosensible

HERSKOVIC, NEJM 1992

- 121p randomisés, inopérables
 - 5FU-CDDP + 50 Gy (10 Gy/sem x 5)
vs 64Gy seul
 - Médiane de survie : 12,5 vs 8,9 mois
 - Survie à 2 ans : 38% vs 10%, $p < 0,001$
- ⇒ Initialement en « classique » = type Herskovic

Radio-chimiothérapie

Schéma plus court ?

⇒ « split course »

[15 Gy/sem x 3 ou 20 Gy/sem x 2]

Étude FFCD 9305 / Seitz & al

- 202p, non opérables, randomisés de 1994 à 98
 - 5FU-Cisp + 50 Gy (/5semaines)
 - vs 5FU-Cisp + 40 Gy (/2semaines)
- Contrôle local : 48% vs 28% ; p=0,01
- Survie à 5 ans : 21% vs 10% ; p=0,047
- *Mais... seulement 40 Gy en 2 semaines !*

Radio-chimiothérapie

Quelle dose ?

Minsky & al, J Clin Onc 2002

- 218 p, 85%SCC, non opérables, randomisés

5FU-CDDP + 50 Gy

vs 5FU-CDDP + 65 Gy

⇒ Aucun gain en terme de contrôle local ou de survie globale

Radio-chimiothérapie

Réponse complète ?

Essai FFCD 8803, 122p, inopérables

[15 Gy (split-course) + 5FU-CDDP] x 3
cycles

- 47% de réponse complète avec biopsie négative
- Médiane de la RC : 11,5 mois
- 70% de récurrence à 1 an

3- RCT & Chirurgie

- Discutée pour les stades IIb & III opérables
- ⇒ Essai historique...
- Forastiere & al, J Clin Onc 1993 ; 43 patients
- CDDP-vinblastine x 2 & 5FU+45Gy sur 21 jours
 - ⇒ Médiane de survie : 29 mois !!!
- MAIS : 49% adénoK, chirurgie trans-hiatale, médiane à 23 mois pour SCC...

RCT + chir vs chir seule

- Bosset & al, NEJM 1997 : randomisé (282p SCC)
 - ⇒ [5FU-CDDP + 20 Gy] x 2
 - ⇒ Non significatif, mais mortalité post-op ↗ par RCT pré-op
 - ⇒ Meilleur contrôle local pour la RCT+chir (p=.01)
- Urba, Forastiere & al, J Clin Onc 2001, 100p, randomisés, 1/4 SCC
 - ⇒ Schéma idem 1993
 - ⇒ Médiane de survie (17,6 vs 16,9 mois), survie globale & sans récurrence : NS

4- RCT+ chir vs RCT seule

Stahl & al, J Clin Onc 2005

- 172 p randomisés, SCC
 - ⇒ 3 cycles LV5FU2-CDDP-etoposide + 40Gy
 - ⇒ puis... complément RCT(PE + 15Gy)
ou chirurgie
- Médiane de survie 16,4 vs 14,9 mois (NS)
- Meilleur contrôle local (65% vs 40% à 2ans p=.003)
- Meilleure survie après réponse à la RCT d'induction significative (p=.0001)
 - Mais, SCC 1/3sup et 1/3moy de l'œsophage et seulement 57/86 opérés

RCT+ chir vs RCT seule

- Bedenne & al, J Clin Onc 2007
 - ⇒ 2 cycles de 5FU-CDDP + 30-45 Gy d'induction (classique ou split)
 - ⇒ 259 patients répondeurs au ttt d'induction (89% SCC)
 - ⇒ Randomisés en chirurgie ou complément RCT : 3 cycles + 15-20 Gy
- Médiane de survie 17,7 vs 19,3 mois (NS)
- Meilleur contrôle local
 - Mais, une partie du groupe RCT seule était en « split course »

Conduite
à
tenir

Œsophage cervical

...Pas de standard...

- Pronostic mauvais
- Piessen, Mariette, Triboulet. Ann Chir 2005
- 21 œso cerv vs 134 œso thor sup opérés
- 98% SCC
- Rétrospectif
- Localisation cervicale = facteur indépendant
RR=3,1 (p=.014)

Œsophage cervical

- Chirurgie lourde
- Radiochimiothérapie efficace

Tableau 2. – Résultats des traitements à visée curative des cancers de l'œsophage cervical. [19, 23, 24, 52, 53, 81]

Auteur	Localisation	Traitement	Nombre de patients	Survie à 5 ans
Triboulet 2001 [23]	œsophage cervical	chirurgie	78	14 %
Collin 1984 [52]	œsophage cervical	chirurgie ou radiothérapie	71	9,5 %
Ullah 2002 [24]	œsophage cervical et rétrocricoté	chirurgie	26	26 %
Wei 1998 [19]	œsophage cervical et hypopharynx	chirurgie	69	24,5 %
Kakegawa 1985 [53]	tiers supérieur de l'œsophage	chirurgie	64	27 %
Burmeister 2000 [81]	œsophage cervical	radiochimiothérapie	34	55 % (estimée)

Tableau 4. – Options thérapeutiques dans le cancer de l'œsophage cervical

	Indications curatrice	palliative	Avantages	Inconvénients
Chirurgie	+		Contrôle locorégional	Mortalité et morbidité postopératoires notables Sacrifice laryngé
Mucosectomie	+		Cas sélectionnés : petites lésions superficielles	Difficilement réalisable pour les tumeurs de l'œsophage cervical
Radiothérapie	+	+	Pas de sacrifice laryngé	Faible taux de contrôle local et survie très faible Dysphagie, fistule trachéo-œsophagienne
Radiochimiothérapie	+	+	Pas de sacrifice laryngé	Morbidité élevée
Chimiothérapie	+	+	Bonne tolérance Association avec chirurgie et radiothérapie	Faible efficacité
Photothérapie	+	+		Photosensibilité, coût élevé
Laser		+		
Stent		+	Bon traitement palliatif	Difficile à mettre en place dans les tumeurs proches de la bouche œsophagienne (risque de compression du larynx)

EMC, 2004

Œsophage thoracique

Stade I : T1-m1 ou m2

⇒ Mucosectomie endoscopique

■ Critères :

- Echo-endoscopie minisonde à haute fréquence : pas d'atteinte de la musculaire muqueuse
- FOGD : Non ulcéré et <2 cm après coloration (Iugol)
- Extension T1-m3 risque N+ à >30%

Stade I & IIa

- Chirurgie seule
- Éventuellement chimiothérapie puis chirurgie pour les stades IIa

... pour les patients opérés d'emblée puis classé pT_xN_1 :

⇒ chimiothérapie de rattrapage

Stades IIb & III, opérables

- Radio-chimiothérapie seule
- Place de la chir chez les non répondeurs ?
 - ⇒ Stahl, R₀ : 32% survie à 3 ans
 - ⇒ Triboulet, R₀ : médiane de survie 18,3 mois
<5cm et recouvrement aortique <90° = ↗R₀
- Place de la chir chez les répondeurs ?
 - ⇒ Bedenne : Pas d'amélioration
- Place de la chir chez les répondeurs complets ?
 - ⇒ Aucun argument... centre expert...

Stades I à III, non opérables

- Radio-chimiothérapie exclusive
- Plutôt de type « classique »

Stade IV

- Ttt symptomatique, ttt local endoscopique (endoprothèse ou curiethérapie) ou chimiothérapie seule
- Radio-chimiothérapie si dysphagie importante

Résultats

- Survie à 5 ans
 - Tout stade : <20%
 - Tout stade opéré R_0 : 30 à 40%
 - Stade I & IIA (N_0) opéré : 50 à 60%
 - Stade III opéré : 10 à 24%
 - Stade III RCT : 10 à 20%

Conclusion

- La chirurgie reste le ttt de référence pour les stades peu avancés avec +/- une CT de rattrapage pour les pN+
- Pour les stades avancés, la RCT est efficace seule... ou en néo-adjuvant... La chirurgie n'influence pas la survie mais contrôle mieux l'extension loco-régionale
- Pour les stades dépassés, la priorité reste le contrôle de la dysphagie dominé par les techniques endoscopiques

Bibliographie

- Ando & al, Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized SCC of the thoracic esophagus : a Japan oncology group study, Journal of Clin Onc 2003
- Herskovic & al, Combined chemotherapy & radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus, NEJM 1992
- Seitz & al, Etude nationale randomisée de radiochimiothérapie dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage : résultats à 5 ans – FFCD 9305
- Minsky & al, Phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer : high dose versus standard dose radiation therapy, Journal of Clin Onc 2002
- Forastiere & al, Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus : final report, Journal of Clin Onc 1993
- Urba & al, Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma, Journal of Clin Onc 2001
- Bosset & al, Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in SCC cancer of the esophagus, NEJM 1997
- Stahl & al, Chemoradiation with or without surgery in patients with locally advanced SCC of the esophagus, Journal of Clin Onc 2005

Bibliographie

- Bedenne & al, Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in SCC of the esophagus : FFCD9102, Journal of Clin Onc 2007
- Triboulet & Mariette, Carcinome malpighien de l'œsophage de stade III, place de la chirurgie après chimioradiothérapie. Cancer Radiothérapie 2006
- Woronoff & al, Facteurs pronostiques des cancers épidermoïdes de l'œsophage opérables, Gastroenterol Clin Biol 1998
- Mariette & al, Facteurs pronostiques préopératoires des cancers épidermoïdes de l'œsophage thoracique, Gastroentrol Clin Biol 2001
- Bartels, Stein & Siewert, Preoperative risk analysis & postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer, BJS 1998
- Seitz & al., Radiochimiothérapie concomitante concentrée des cancers épidermoïdes de l'œsophage : résultats à long terme d'un essai multicentrique de phase II / FFCD8803, Gastroenterol clin Biol 2000
- Julieron & Temam, Cancer de l'œsophage cervical : diagnostic, indications thérapeutiques, EMC 2004
- Piessen, Mariette & Triboulet, Cervical & upper-third thoracic oesophageal carcinoma : a single pathological entity ?, Ann de Chir 2005