

# Cisplatine, 5-FU et radiothérapie préopératoire dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage

## Essai multicentrique de phase II FFCD 8804

Laurent BEDENNE (1), Jean-François SEITZ (2), Chantal MILAN (3), Pascal RENARD (4), Jean FRAISSE (5), Thierry CONROY (6), Jérôme LACOURT (7), Philippe JANORAY (8), Jean FAIVRE (1) et la Fondation Française de Cancérologie Digestive (FFCD)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Le Bocage, Dijon ; (2) Service de Gastroentérologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; (3) Centre de Randomisation et de Gestion de la FFCD, Faculté de Médecine, Dijon ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Robert-Debré, Reims ; (5) Service de Chirurgie, Centre Georges-François-Leclerc, Dijon ; (6) Département d'Oncologie Médicale, Centre Alexis-Vautrin, Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; (7) Clinique Sainte-Marie, Chalon-sur-Saône ; (8) Centre Radiothérapique du Parc, Dijon.

### RÉSUMÉ

**Objectifs.** — Le but de cette étude était d'analyser l'efficacité et la tolérance de la radio-chimiothérapie préopératoire dans le cancer épidermoïde de l'œsophage. Les modalités de reprise évolutive et les facteurs pronostiques ont également été étudiés.

**Méthodes.** — Cette étude multicentrique de phase II s'adressait à des malades opérables. Le traitement consistait en : 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue, cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>/j et radiothérapie 3 Gy/j de J1 à J5 et J22 à J26. L'intervention était prévue 50 à 60 jours après le début du traitement.

**Résultats.** — Dix-sept centres ont inclus 96 malades, d'âge moyen 55,4 ans répartis d'après la classification UICC 1978, en stade I 13 %, stade II 53 % et stade III 30 %. Le suivi moyen était de 73 mois. Le traitement préopératoire a été complet chez la moitié des malades. Dix pour cent des malades n'ont pas eu de deuxième cycle. La toxicité atteignait le grade 3 chez 23 % des malades, le grade 4 chez 7 % des malades, et 2 décès sont survenus en période préopératoire. Une résection à visée curative a été faite chez 82 % des malades. La mortalité opératoire était de 9 %. La tumeur était stérilisée chez 20 % des malades et des reliquats tumoraux microscopiques persistaient dans 13 % des cas. Le bilan clinique préopératoire surestimait la réponse histologique dans 10 % des cas et la sous-estimait dans 29 % des cas. A 2 ans, 56 % des malades avaient présenté une reprise évolutive : récurrence loco-régionale 30 %, métastases 19 % et association des deux 7 %. La médiane de survie était de 17 mois et les taux de survie étaient de 58 % à 1 an et 25 % à 5 ans. L'analyse multivariée retenait 4 facteurs de pronostic défavorable : l'absence de réponse complète, une toxicité hématologique de grade 3 ou 4, l'extension circonférentielle de la tumeur supérieure à deux tiers et la présence d'adénopathies au scanner. Les facteurs prédictifs de réponse complète étaient : le caractère complet du traitement préopératoire, un amaigrissement inférieur à 8 % et l'aspect macroscopique végétant.

**Conclusion** — Le traitement préopératoire par 5-FU cisplatine et radiothérapie a permis d'obtenir un taux de résectabilité important, avec un tiers de réponses histologiques complètes ou presque complètes.

**Mots-clés :** Cancer de l'œsophage — Radiothérapie — Chimiothérapie — Chirurgie — Facteurs pronostiques.

### SUMMARY

**Preoperative cisplatin, 5-FU and radiotherapy in squamous cell esophageal carcinoma. Multi-centric phase II trial FFCD 8804.**

**Objectives.** — The aim of this study was to analyze the efficacy and tolerance of preoperative radiochemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. Patterns of recurrence and prognostic factors were also studied.

**Patients and methods.** — This multicentric phase II trial included patients deemed operable. Preoperative treatment associated 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/d by continuous infusion, cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/d and radiotherapy 3 Gy/d D 1-5 and D 22-26. Resection was planned 50 to 60 days after the beginning of therapy.

**Results.** — Seventeen centers accrued 96 patients, mean age 55.4 years. According to UICC 1978 classification : stage I 13 %, stage II 53 % and stage III 30 %. Mean follow-up was 73 months. Pre-operative treatment was delivered at full dose in half of the patients. Ten per cent of the patients did not receive the second cycle. Toxicity reached grade 3 in 23 % and grade 4 in 7 % of the patients. Two preoperative deaths occurred. Curative resection was performed in 82 % of the patients. Operative mortality was 9 %. Tumors were sterilized on the operative specimen in 20 % of the patients and microscopic remnants were observed in 13 %. Preoperative clinical work-up overestimated histologic response in 10 % of the cases and underestimated it in 29 %. After 2 years, a recurrence was observed in 56 % of the patients : loco-regional in 30 %, metastases in 19 % and both in 7 %. Median survival was 17 months and survival rates were 58 % at 1 year and 25 % at 5 years. Four prognostic factors influenced survival in multivariate analysis (Cox model) : hematological toxicity grade 3 or 4, no complete response, circumferential extension > 2/3 and nodes visible on CT-scan. Factors positively influencing complete response were in multivariate analysis : a fungating tumor, weight loss < 8 % and a full dose pre-operative treatment.

**Conclusion.** — In this study, preoperative treatment associating 5-FU-cisplatin and radiotherapy allowed a high resectability rate, with one third of patients achieving complete or nearly complete histologic response. A randomized study is warranted to know whether this combined treatment is better than surgery alone.

**Key words:** Esophageal neoplasm — Chemotherapy — Radiotherapy — Surgery — Prognostic factors

D'après les Registres de population le taux de survie à 5 ans des malades atteints de cancer épidermoïde de l'œsophage n'est que de 3 à 6 % (1-3). On observe depuis quelques années une augmentation du taux d'exérèse à visée curative : en Côte-d'Or celui-ci est passé de 12 % entre 1976 et 1984 à 30 % entre 1985 et 1993 (A. Liabeuf ; communication personnelle). Cela n'annonce cependant pas un changement radical du pronostic, le taux de survie à 5 ans après exérèse à visée curative étant de l'ordre de 10 % dans les études de population et de 20 % dans les séries chirurgicales (4).

Depuis une vingtaine d'années, des équipes ont cherché à augmenter l'efficacité de la chirurgie par des traitements néo-adjuvants. La radiothérapie préopératoire s'est révélée inefficace dans 4 des 5 études randomisées publiées, et une méta-analyse est en cours pour détecter un éventuel bénéfice minime (5). La chimiothérapie préopératoire n'a été évaluée que dans deux essais randomisés de faible effectif, n'objectivant aucun effet sur la survie (6, 7). Trois essais randomisés de plus grande taille sont actuellement menés (5).

Plusieurs essais non randomisés ont montré qu'une radio-chimiothérapie préopératoire pouvait stériliser une tumeur œsophagienne et entraîner des taux élevés de résecabilité (7-18). Les thérapeutiques testées entraînaient parfois une toxicité ou une mortalité postopératoire importantes. D'autre part, ces essais provenant de centres spécialisés, la possibilité d'utiliser la radio-chimiothérapie en pratique courante était incertaine. La Fondation Française de Cancérologie Digestive (FFCD) a donc lancé en 1988 l'essai de phase II multicentrique FFCD 8804. Ses buts étaient d'analyser la tolérance et l'efficacité d'une radio-chimiothérapie préopératoire, de déterminer les facteurs influençant la survie chez les malades traités et d'étudier les modalités de reprise évolutive après résection.

Ont également participé comme investigateurs les Docteurs : Jean-Pierre AVIGNON (Saint-Jean-de-Braye), Frédérique BARRIÉ (Dijon), Philippe BERGERAULT (Vannes), Olivier BOUCHÉ (Reims), Stanislas CHAUSSADE (Paris-Cochin), Bernard COURTOIS (Dijon), Patrice COUZIGOU (Bordeaux), Jean CUISENIER (Dijon), Olivier DUBREUCQ (Reims), Francis DUMAS (Bordeaux), Jean-Pierre FAVRE (Dijon), Roland GARAUDET (Dijon), Marc GIOVANNINI (Marseille), Catherine de GISLAIN (Dijon), Jean-Philippe HERR (Chalon-sur-Saône), Jean-Louis LEGOUX (Orléans), Philippe MAINGON (Dijon), Eric MARINGE (Beaune), Françoise MAYER (Dijon), Jean-Paul MICHALET (Beaune), Erik MONPETIT (Vannes), Pierre NOVELLO (Saint-Denis), Pierre PARISOT (Saint-Jean-de-Braye), François PIGOT (Paris-Cochin), Dominique SAGGIO (Mâcon), Pierre TUAILLON (Le Creusot), André VANOLI (Chalon-sur-Saône), Henri VIARD (Dijon), Annick VOTTE-LAMBERT (Amiens).

Correspondance et tirés à part : L. BEDENNE, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Le Bocage, 1, boulevard de Latre de Tassigny, 21033 Dijon Cedex.

Article reçu le 6 mai 1997, accepté le 22 octobre 1997.

## MALADES ET MÉTHODES

### MALADES

L'étude concernait des malades de 70 ans au plus, atteints d'un cancer épidermoïde de l'œsophage affirmé par l'histologie. Au terme d'un bilan comprenant une endoscopie haute avec biopsies, un transit œsophagien, une tomodensitométrie abdomino-thoracique, une fibroscopie bronchique, un examen ORL et des explorations fonctionnelles respiratoires, ils devaient être jugés opérables. Les critères de non-inclusion étaient : existence d'un cancer ORL concomitant ou guéri depuis moins de 2 ans, métastases viscérales ou adénopathies sus-claviculaires, paralysie récurrentielle, envahissement ou fistule trachéale, envahissement des gros vaisseaux, insuffisance respiratoire, cirrhose décompensée, coronaropathie non stabilisée, créatininémie  $\geq 12$  mg/L, TP  $\leq 60$  %, leucocytes  $\leq 3\ 000/\text{mm}^3$ , plaquettes  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ , état général OMS  $> 2$ . Le stade tumoral était évalué selon les critères de l'UICC de 1978 (19).

### MÉTHODES

En préopératoire, deux cycles de radio-chimiothérapie séparés de 2 semaines étaient délivrés, associant de J1 à J5 et de J22 à J26 :

— 5-FU (Fluorouracile®) 800 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue, cisplatine (Cisplatyl®) 20 mg/m<sup>2</sup>/j, en perfusion d'une heure, précédé et suivi d'une perfusion de 2 heures par 1 L de glucosé à 5 % additionné de 4 g de NaCl, 2 g de KCl et 500 mg de CaCl<sub>2</sub>,

— radiothérapie (split-course) : 30 Gy en deux fois 5 fractions de 3 Gy concomitantes à la chimiothérapie. Les limites supérieure et inférieure des champs s'étendaient 5 cm au-delà de la lésion définie par le transit œsophagien et latéralement 2 à 3 cm autour de la tumeur et des adénopathies. L'énergie minimale du faisceau de photons produit par un accélérateur linéaire était de 6 MeV.

Avant la deuxième cure, si les leucocytes étaient inférieurs à 3 000/mm<sup>3</sup>, ou les plaquettes inférieures à 100 000/mm<sup>3</sup> ou la créatininémie supérieure à la normale, la cure était repoussée d'une, voire deux semaines. En cas de report ou de toxicité de grade OMS 3 ou 4 pendant l'intercure, les doses de 5-FU et de cisplatine étaient réduites de 20 %, la radiothérapie étant inchangée.

Deux semaines après la deuxième cure, un bilan était réalisé, comprenant une endoscopie avec biopsies, un transit œsophagien et une tomodensitométrie thoraco-abdominale. En l'absence de contre-indication, le malade était opéré entre J50 et J60. La réponse était jugée cliniquement selon les critères de l'OMS (20), et chez les malades réséqués par l'examen anatomo-pathologique de la pièce. Etaient classés :

— réponse complète avec histologie négative (RCH-) les malades n'ayant plus aucun signe de malignité sur le site de la tumeur initiale et les ganglions prélevés,

— réponse complète avec histologie positive (RCH+) ceux chez qui persistaient des reliquats tumoraux microscopiques, viables ou en voie de nécrose.

Le suivi était effectué tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans. Un bilan radio-endoscopique était conseillé en cas de suspicion de récurrence chez les malades opérés à visée curative. Les décès survenus pendant le séjour hospitalier post-chirurgical, quelle que soit sa durée, ont été considérés comme des décès postopératoires.

### ABRÉVIATIONS

RCH- : réponse complète avec histologie négative.  
RCH+ : réponse complète avec histologie positive.  
RC : réponse complète clinique.  
RP : réponse partielle.  
S : stabilité.

## ANALYSE

La survie était mesurée à partir de la date de diagnostic. Les taux de survie ont été calculés par la méthode de Kaplan-Meier. Les taux et les médianes de survie sont donnés avec leur écart-type. Compte tenu du mauvais pronostic à court terme du cancer de l'œsophage, le test de Wilcoxon-Breslow, qui donne un poids plus important aux événements précoces, a été préféré au test du Log-rank pour comparer les courbes de survie. Les facteurs pronostiques mis en évidence par l'analyse univariée ont ensuite été utilisés dans une régression multivariée de Cox. Les facteurs pronostiques ont été recherchés d'abord sur l'ensemble de la série, puis sur le sous-groupe de malades opérés à visée curative. La recherche des facteurs prédictifs d'appartenance à un sous-groupe a été effectuée par régression logistique.

Les programmes P4F et PLR de BMDP ont été utilisés pour la recherche de facteurs prédictifs d'appartenance à un groupe et les programmes P1L et P2L de BMDP pour l'étude de la survie.

## RÉSULTATS

Quatre-vingt seize malades ont été inclus entre le 10/12/1988 et le 18/5/1992, provenant de 17 centres : 7 Centres Hospitaliers Universitaires (40 malades), 3 Centres de Lutte contre le Cancer (37 malades), 3 équipes privées (11 malades) et 4 Hôpitaux non Universitaires (8 malades). Il s'agissait de 83 hommes et 13 femmes, d'âge moyen  $55,4 \pm 7,7$  ans. Les caractéristiques des malades figurent dans le tableau 1 : 13 % des malades étaient au stade I, 53 % au stade II, 30 % au stade III. Le suivi moyen de ces malades était de 73 mois à la date de point fixée le 15 mars 1996.

## Réalisation des cures

Chez 47 malades, les deux cures ont été complètes (49 %). Chez 29 malades (30 %), une seule cure a été

Tableau 1. — Caractéristique des 96 malades et analyse univariée des facteurs pronostiques préthérapeutiques.  
Characteristics of the 96 patients and univariate analysis of the pretherapeutic prognostic factors.

Variable	Effectif	Taux de survie (écart-type)		Médiane (écart type) (mois)	P
		1 an	5 ans		
Survie globale	96	58,0 (5,1)	24,9 (4,5)	17,0 (2,7)	
Sexe					
homme	83	57,8 (5,4)	22,9 (4,6)	16,0 (2,5)	0,30
femme	13	58,3 (14,2)	37,5 (15,3)	22,0 (32,6)	
Age					
≤ 54 ans	45	59,3 (7,4)	25,1 (6,5)	16,0 (2,8)	0,89
≥ 55 ans	51	56,9 (6,9)	24,6 (6,2)	18,0 (5,1)	
Etat général					
0	25	66,8 (9,6)	25,0 (8,9)	19,0 (3,7)	0,34
1 ou 2	68	54,4 (6,0)	24,4 (5,3)	14,0 (3,2)	
Perte de poids					
≤ 8 %	46	67,4 (6,9)	28,1 (6,7)	19,0 (4,5)	0,31
> 8 %	45	50,1 (7,5)	25,1 (6,5)	13,0 (3,8)	
Localisation de la tumeur					
1/3 Supérieur	22	54,6 (10,6)	18,2 (8,2)	14,0 (4,7)	0,17
1/3 Moyen	55	58,2 (6,7)	21,0 (5,7)	16,0 (2,8)	
1/3 Inférieur	19	61,8 (11,4)	44,9 (11,7)	46,0 (28,2)	
Hauteur de la tumeur					
≤ 5 cm	47	61,7 (7,1)	23,2 (6,2)	18,0 (NC)	0,95
> 5 cm	49	54,4 (7,2)	26,8 (6,5)	16,0 (6,9)	
Extension circonférencielle					
< 66 %	29	72,4 (8,3)	34,1 (8,9)	28,0 (12,6)	0,03
≥ 66 %	62	50,9 (6,4)	19,6 (5,1)	13,0 (NC)	
Diamètre					
≤ 30 mm	30	48,6 (9,3)	26,8 (8,5)	11,0 (5,3)	0,61
> 30 mm	25	52,0 (10,0)	28,0 (9,0)	16,0 (5,8)	
Adénopathies au scanner					
non	65	61,5 (6,0)	30,3 (5,8)	18,0 (4,5)	0,21
oui	30	52,1 (9,3)	13,9 (6,4)	13,0 (3,7)	
Aspect macroscopique					
Végétant	26	72,0 (9,0)	32,0 (9,3)	28,0 (9,2)	0,10
Autre	69	52,2 (6,0)	24,3 (5,2)	13,0 (3,6)	
Histologie					
Bien ou moyen différenciée	70	53,7 (6,0)	21,3 (5,0)	15,0 (NC)	0,18
Peu différenciée	26	69,2 (9,1)	34,6 (9,3)	25,0 (8,2)	
Stade tumoral (UICC, 1978)					
I	13	84,6 (10,0)	53,9 (13,8)	> 60 (NC)	0,015
II	53	54,7 (6,8)	24,4 (5,9)	14,0 (14,0)	
III	30	52,1 (9,3)	13,9 (6,4)	13,0 (12,6)	

Tableau 2. — Analyse univariée des facteurs pronostiques liés au traitement.  
Univariate analysis of the prognostic factors linked to therapy.

Variable	Effectif	Taux de survie (écart-type)		Médiane (écart type) (mois)	P
		1 an	5 ans		
Traitement					
Complet	47	61,7 (7,1)	31,8 (6,8)	23,0 (NC)	0,12
Incomplet	49	54,3 (7,2)	18,3 (6,7)	14,0 (NC)	
Réponse au traitement					
Complète (RCH+/-)	32	78,1(7,3)	40,2 (8,7)	30,0 (15,3)	0,005
Incomplète	61	48,5 (6,5)	17,8 (5,1)	12,0 (2,2)	
Toxicité maximale autre qu'hématologique					
0-1-2	82	56,9 (5,5)	24,3 (4,8)	16,0 (2,7)	0,56
3-4	14	64,3 (12,8)	28,6 (12,1)	19,0 (NC)	
Toxicité hématologique					
0-1-2	76	64,5 (5,5)	28,8 (5,2)	19,0 (4,4)	0,006
3-4	20	32,0 (10,7)	10,7 (7,1)	8,0 (2,2)	
Chirurgie					
Curative	79	66,8 (5,3)	29,0 (5,2)	23,0 (NC)	0,0001
Palliative ou impossible	17	17,7 (9,3)	0,0 (0,0)	8,0 (NC)	

NC : non calculable ; RCH+ : réponse complète avec histologie positive ; RCH- : réponse complète avec histologie négative.

complète. La première cure a été incomplète chez 23 malades (24 %) pour : troubles du rythme cardiaque ou angor (4 cas), polykystose rénale (1 cas), 10 fois la radiothérapie a été délivrée de façon erronée à la dose de 12,5 Gy et 8 fois la chimiothérapie a été sous-dosée par erreur.

La deuxième cure a été refusée chez 10 malades (10 %) pour : leucopénie (6 cas), fistule œso-trachéale (2 cas), toxicité rénale de grade 3 (1 cas), aggravation de la dysphagie précipitant l'intervention (1 cas). La deuxième cure a été complète chez 50 malades (52 %), et incomplète chez 36 (38 %) pour : toxicité hématologique après la première cure (18 cas), toxicité cardiaque (5 cas), toxicité rénale (3 cas), une séance de radiothérapie annulée un jour férié, et 9 fois pour des erreurs de prescription portant sur la radiothérapie (12,5 Gy chez 5 malades) ou la chimiothérapie (4 malades).

### Toxicité

La toxicité du traitement radio-chimiothérapique est détaillée dans le tableau 3. Chez 69 malades, elle n'a pas dépassé le grade 2. Elle a atteint le grade 3 chez 22 malades (15 leucopénies, 5 thrombopénies, 5 vomissements, 3 cardio-vasculaires, 1 toxicité rénale, 1 stomatite, 2 alopecies) et le grade 4 chez 7 malades (5 leucopénies, 3 thrombopénies, 1 toxicité digestive et 2 toxicités neurologiques).

La dysphagie s'est aggravée 13 fois après la première cure et 8 fois après la deuxième. Une dilatation œsophagienne a été réalisée chez 5 malades, une nutrition entérale continue a été instituée 5 fois et une nutrition parentérale 5 fois. Quatre septicémies sont survenues au cours du traitement préopératoire, toutes traitées avec succès.

Deux décès ont été observés durant la période préopératoire : un par accident vasculaire cérébral au

Tableau 3. — Toxicité maximale (grade OMS) observée au cours du traitement pré-opératoire.

Maximal toxicity (WHO grading) observed during preoperative therapy.

	Gr. 0 (%)	Gr. 1-2 (%)	Gr. 3 (%)	Gr. 4 (%)
Rénale	90	9	1	0
Leucocytes	36	43	16	5
Plaquettes	70	22	5	3
Nausées-vomissements	48	46	5	1
Cardio-vasculaire	92	5	3	0
Neurologique	96	2	0	2
Stomatite	94	5	1	0
Alopécie	91	7	2	0
Toxicité maximale (toutes causes)	15	55	23	7

cours d'une perfusion de 5-FU et un décès non expliqué à domicile, 25 jours après la fin de la deuxième cure.

### Bilan préopératoire et chirurgie

Lors du bilan préopératoire, sur les 96 malades inclus, 21 présentaient une réponse clinique complète, 42 une réponse partielle, 14 étaient stables et 14 en progression. La réponse n'était pas évaluable chez les 2 malades décédés et chez 3 autres qui n'ont pas eu de bilan.

L'intervention a été refusée chez 9 malades pour : métastases (4 cas), fistule œso-trachéale (3 cas), progression tumorale (1 cas) et insuffisance aortique décompensée (1 cas). L'intervention a été retardée chez 23 malades, en moyenne de 21 jours, pour toxicité hématologique persistante (20 cas), dénutrition (1 cas), retard dû au bilan préopératoire (1 cas) et à la demande du malade (1 cas).

Tableau 4. — Comparaison des réponses cliniques et histologiques chez les 79 malades opérés à visée curative.  
Comparison of clinical and histological responses in 79 patients operated with curative intent.

Réponse histologique	Réponse clinique	RC	RP	Stabilisation	Progression	Inconnue	Total
RCH-		8	7	3	0	1	19
RCH+		6	6	1	0	0	13
RP		6	24	2	1	2	35
Stabilisation		0	2	6	3	1	12
Total		20	39	12	4	4	79

RCH- : réponse complète avec histologie négative ; RCH+ : réponse complète avec histologie positive ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète clinique

Sur les 85 interventions réalisées, on comptait 79 résections à visée curative (82 % des malades inclus, soit 93 % des opérés), 3 résections palliatives et 3 thoracotomies exploratrices. Huit décès postopératoires sont survenus (9 %), dont 7 après intervention à visée curative.

#### Résultats du traitement chez les opérés à visée curative

Aucune tumeur macroscopique n'était visible sur la pièce opératoire dans 32 cas (33 % des inclus, soit 41 % des réséqués) : 19 pièces étaient stérilisées (réponse complète avec histologie négative ou RCH-) et 13 présentaient des reliquats tumoraux microscopiques (réponse complète avec histologie positive ou RCH+). Parmi les 47 autres cas, on relevait 35 réponses partielles et 12 tumeurs stables.

La comparaison des réponses cliniques et histologiques pour les 79 malades réséqués à visée curative est présentée dans le tableau 4. La réponse clinique était surestimée par rapport à la réponse histologique dans 8 cas (10 %) et sous-estimée dans 23 cas (29 %). Sur les 39 réponses partielles cliniques, 7 (18 %) correspondaient à une RCH- et 6 (15 %) à une RCH+. Inversement sur 20 réponses cliniques complètes, 6 (30 %) correspondaient à une réponse partielle.

#### Survie

A la date de point, le 15 mars 1996, 71 malades étaient décédés. Le décès était lié au cancer ou à son traitement dans 63 cas. Pour les 96 malades inclus, la médiane de survie était de 17,0 ± 2,7 mois. Les taux de survie étaient de 58,0 ± 5,1 % à 1 an, de 40,1 ± 5,0 % à 2 ans, de 33,0 ± 5,0 % à 3 ans et de 24,9 ± 4,5 % à 5 ans. L'influence de 17 variables sur la survie a été étudiée. Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans les tableaux 1 et 2. Les facteurs préthérapeutiques ayant une influence pronostique significative étaient le stade tumoral UICC (I vs II-III ; P = 0,015) et l'extension circonférentielle < 2/3 (P = 0,03). En revanche, en analyse univariée, l'âge, le sexe, l'état général, la perte de poids, la localisation tumorale, la hauteur tumorale, le diamètre tumoral mesuré au scanner, la présence d'adénopathies, l'aspect macroscopique, l'histologie n'exerçaient pas d'influence significative (tableau 1). Les facteurs liés au traitement ayant une influence pronostique

étaient la réponse au traitement préopératoire (P = 0,005), la toxicité hématologique (P = 0,006) et une intervention à visée curative (P = 0,0001). En revanche, le caractère complet ou non du traitement et la toxicité autre qu'hématologique n'avaient pas d'influence significative (tableau 2). La réalisation d'une intervention à visée curative avait une signification pronostique très importante. L'intervention faisant partie du protocole, les malades non réséqués ne pouvaient avoir qu'un pronostic défavorable. Le facteur « chirurgie à visée curative » n'a donc pas été introduit dans l'analyse multivariée, car il aurait masqué d'autres facteurs pronostiques situés en amont.

L'étude multivariée réalisée après introduction des variables significatives ou à la limite de la significativité en analyse univariée a retenu 4 facteurs de mauvais pronostic : l'absence de réponse complète (RCH+/-), une toxicité hématologique de grade 3 ou 4, une extension circonférentielle supérieure aux deux tiers et la présence d'adénopathies au scanner (tableau 5). Il n'existait pas d'interaction entre ces variables. Les mêmes facteurs influençaient le pronostic chez les 79 malades opérés à visée curative. Les odds ratio étant voisins de 2 pour tous les facteurs, un index pronostique simple a été établi,

Tableau 5. — Risque de décès de l'ensemble des malades : étude multivariée (Cox).

Risk of death in all the patients : multivariate analysis (Cox).

	OR	IC 95 %	P
Réponse au traitement			
RCH- et RCH+	1		0,03
RP ou S	1,90	1,10-3,26	
Toxicité hématologique			
0-1-2	1		0,02
3-4	1,99	1,11-3,56	
Extension circonférentielle			
< 66 %	1		0,03
≥ 66 %	1,90	1,06-3,40	
Adénopathies			
non	1		0,09
oui	1,61	0,92-2,82	

RCH- : réponse complète avec histologie négative ; RCH+ : réponse complète avec histologie positive ; RP : réponse partielle ; S : stabilité

allant de 0 à 4 suivant la présence ou non de chaque facteur (fig. 1) : la survie avec un score 0 ou 1 était de 68 % à 2 ans contre 33 % pour les scores plus élevés.

### Reprises évolutives

Elles ont été étudiées chez les 72 malades opérés à visée curative non décédés en postopératoire. Les taux de reprise évolutive étaient de 42 % à 1 an, 56 % à 2 ans, 58 % à 3 ans et 64 % à 5 ans (fig. 2). Les deux tiers des reprises évolutives sont survenues dans la première année et les neuf dixièmes avant deux ans. A 2 ans, 31 % des malades avaient une récurrence loco-régionale, 19 % des métastases et 8 % l'association des deux. En outre, 4 cancers métachrones sont survenus après 17, 25, 40 et 43 mois intéressant la sphère ORL (1 cas), le pancréas (1 cas) et le sein (2 cas). Les malades ayant eu une réponse complète (RCH+/-) ont présenté à 2 ans moins de récurrences locales (34 % vs 47 %) et de métastases (21 % vs 30 %).

Tableau 6. — Risque de reprise évolutive : étude multivariée (Cox).  
Risk of recurrence : multivariate analysis (Cox).

	OR	IC 95 %	P
Extension circonférentielle			
< 66 %	1		
≥ 66 %	2,55	1,25-5,21	0,01
Réponse complète ou localisation au 1/3 inférieur	1		
Réponse incomplète et 1/3 supérieur ou 1/3 moyen	2,40	1,24-4,64	< 0,01

Pour déterminer les facteurs prédictifs de reprise évolutive, seize variables ont été étudiées en analyse univariée : l'extension circonférentielle (P = 0,01), le caractère complet du traitement préopératoire (P = 0,047) et la réponse (P = 0,009) influençaient le risque avec une significativité limite compte tenu du nombre de facteurs testés. En étude multivariée, une réponse incomplète dans les tumeurs des tiers supérieur ou moyen, et l'extension circonférentielle > 2/3 favorisaient indépendamment une reprise évolutive (tableau 6).

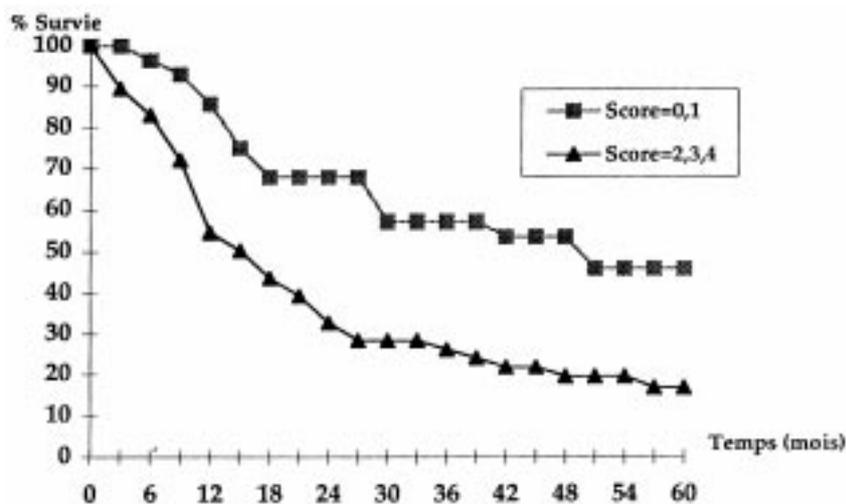


Fig. 1. — Survie globale et survie en fonction du score pronostic.

Overall survival and survival according to the presence of prognostic factors.

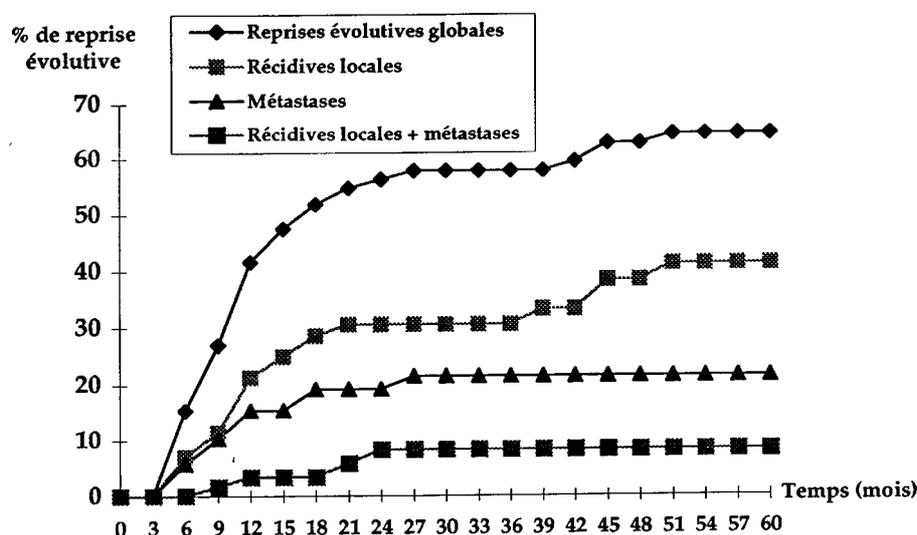


Fig. 2. — Taux actuariel de reprise évolutive (deuxièmes cancers exclus).

Actuarial recurrence rate (metachronous cancers excluded).

Tableau 7. — Facteurs prédictifs de réponse complète : analyse multivariée.

Predictive factors of complete response : multivariate analysis.

	OR	IC 95 %	P
Cure			
Incomplète	1		
Complète	3,8	1,4-10,7	0,01
Amaigrissement > 8 % et aspect macroscopique autre que végétant	1		
Autres cas	11,5	2,4-55,7	0,001

Facteurs prédictifs de réponse complète

Parmi les 15 facteurs étudiés, ceux liés à l'obtention d'une réponse complète (RCH+/-) étaient en étude univariée : un traitement préopératoire complet (P = 0,03), la localisation tumorale aux tiers supérieur et moyen (P = 0,02), le caractère végétant (P = 0,05) et une perte de poids ≤ 8 % (P = 0,01). En analyse multivariée les seuls facteurs prédictifs d'une réponse complète étaient le traitement préopératoire complet, l'amaigrissement ≤ 8 % et l'aspect macroscopique végétant. Une interaction existait entre ces deux derniers facteurs (P < 0,05) : les chances d'obtenir une réponse complète étaient 12 fois plus grandes chez les malades dont l'amaigrissement était ≤ 8 %, quel que soit l'aspect macroscopique de la tumeur, ou ayant une tumeur végétante et un amaigrissement > 8 %, que chez les malades présentant un amaigrissement > 8 % et une tumeur ulcérée ou infiltrante (tableau 7).

DISCUSSION

Dans le cancer œsophagien, la difficulté à déterminer le stade préthérapeutique rend problématique l'étude des traitements non chirurgicaux. Avec la classification 1978-1983 de l'UICC, retenue dans cette étude, il est facile de classer la tumeur mais le diagnostic des adénopathies repose, dans la plupart des études, sur la tomодensitométrie, qui est inexacte une fois sur deux (21). L'apparition d'une nouvelle classification UICC en 1987 n'a rien résolu puisqu'elle est basée sur l'envahissement pariétal et nécessite un examen anatomopathologique. Un tableau d'équivalence entre le diamètre tumoral mesuré au scanner et le stade T de la classification UICC 1987 a été proposé mais il n'a pas été employé dans cette étude car il n'est pas validé : dans une série de 200 cancers épidermoïdes opérés, le pronostic était lié au stade clinique (UICC 1978-83) mais pas à la classification tomодensitométrique (22, 23). L'échoendoscopie devrait rendre possible la définition du stade avant traitement, l'exactitude diagnostique de cette technique étant de 80 à 95 % pour le stade T et de 70 à 90 % pour le stade N (24). Elle n'était pas disponible partout lors du lancement de l'essai FFCD 8804.

Le traitement préopératoire a pu être délivré complètement chez 52 % des malades de cette étude. Dans la série de Poplin et al. (13), qui utilisait également l'association 5-FU-cisplatine-radiothérapie, ce chiffre atteignait 93 %, et 98 % dans la série de Gignoux et al. (14), avec une monochimiothérapie par cisplatine. En revanche, dans un essai utilisant 3 antimitotiques (5-FU, cisplatine et vinblastine), 26 % seulement des malades

Tableau 8. — Principaux essais publics de phase II de radio-chimiothérapie pré-opératoire dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage. Main published phase II trials of preoperative radio-chemotherapy in squamous cell esophageal cancer.

Auteur	Effectif	Chimiothérapie	Radiothérapie (Gy)	Résécabilité <sup>a</sup>	Mortalité <sup>b</sup> opératoire	Eradication par traitement préopératoire	Survie médiane (mois)	Remarques
Steiger (7)	86	5 FU-MMC (n = 55) 5 FU-CDDP (n = 31) 2 cycles	30	56 %	10	17 %	NP	± 25-30 Gy et CT post-op
Leichman (8)	21	5 FU-CDDP 2 cycles	30	71 %	27 %	24 %	18	
Lokich (10)	13	5 FU continu	50	38 %	NP	16 %	16	
	(2 ADK)	300 mg/m <sup>2</sup> /j 10 semaines						
Seydel (11)	41	5 FU-CDDP 1 cycle	30	66 %	4 %	20 %	13 <sup>c</sup>	
Herskovic (12)	89	5 FU-CDDP 2 cycles	30 pré-op. 20 post-op.	56 %	NP	24 %	9,8	
Poplin (13)	113	5 FU-CDDP 2 cycles	30	49 %	11 %	17 %	12	
Gignoux (14)	119	CDDP 2 cycles	37	85 %	7 %	21 %	NP	
			(split-course)					
Stewart (15)	29	5 FU-MMC-CDDP 1 cycle	45	45 %	8 %	17 %	NP	
Forastière (16)	43	5 FU continu J1-21	45	84 %	2 %	23 %	29	56 % N+ (Scanner initial)
	(50 % ADK)	Vinblastine-CDDP 2 cycles	(bifractionné)					
Bates (17)	35	5 FU (× 2)-CDDP (× 1)	45	94 %	9 %	51 %	26	
	(20 % ADK)							
Laterza (18)	70	5 FU-CDDP 2 cycles	30	70 %	12 %	19 %	13	
FFCD 8804	96	5 FU-CDDP 2 cycles	30	82 %	9 %	20 %	17	30 % N+ (Scanner initial)
			(split-course)					

<sup>a</sup> Rapporté à l'ensemble de l'effectif. <sup>b</sup> Rapporté à l'ensemble des opérés ; <sup>c</sup> Survie moyenne. NP : non précisé ; MMC : mitomycine C ; CDDP : cisplatine ; ADK : adénocarcinome.

ont reçu l'intégralité du traitement (16). La toxicité du traitement combiné atteignait le grade OMS 3 chez 23 % des malades et le grade 4 chez 7 % dans l'essai 8804. Dans les études où elle est indiquée, la fréquence des toxicités graves augmente avec l'intensité de la chimiothérapie. La toxicité leucocytaire de grade 3 ou 4 passe de 0 % avec une monothérapie par 5-FU (10), à 9 % avec 2 antimétabolites (13) et à 55 voire 93 % avec 3 antimétabolites (15,16). Il paraît donc inutile de concevoir des traitements préopératoires lourds qui ne peuvent pas être appliqués sauf à risquer des accidents iatrogènes.

La mortalité opératoire était de 9 %, comparable à celle observée dans les autres essais publiés (tableau 8). Elle ne paraît pas accrue par le traitement préopératoire, par référence au chiffre moyen de 11 % tiré des séries chirurgicales récentes (4). Avec 83 % de malades opérés à visée curative dans l'essai 8804 le taux de résécabilité était élevé, comparable à celui observé dans les études de Forastière et al. (16) (84 %) ou de Gignoux et al. (14) (85 %), et supérieur au taux rapporté par Poplin et al. (13) (56 %). L'effet du traitement préopératoire mais aussi la sélection des malades peuvent expliquer ce taux élevé, bien que le caractère multicentrique de l'essai atténue sans doute ce biais.

Principal critère d'efficacité du traitement préopératoire, les 20 % de tumeurs stérilisées se situent dans la moyenne des résultats publiés (tableau 8). Dans 14 % des cas, seuls des résidus microscopiques persistaient. Les résidus en voie de nécrose peuvent être décelés lorsque l'intervalle entre la fin du traitement radio-chimiothérapique et l'intervention est insuffisant. Aucune réponse complète histologique n'a été observée chez les malades opérés moins de 15 jours après la fin du traitement radio-chimiothérapique dans la série de Gignoux et al. (14).

L'évaluation clinique des malades après traitement radio-chimiothérapique ne permettait pas de prédire correctement son efficacité : 30 % des réponses complètes cliniques étaient des réponses partielles à l'examen de la pièce opératoire, et inversement 28 % des réponses partielles et 31 % des stabilisations cliniques s'avaient être des réponses complètes (RCH+/-). Une discordance entre réponses clinique et anatomo-pathologique avait déjà été signalée, la valeur prédictive de biopsies endoscopiques négatives pour le diagnostic de réponse complète étant de 21 à 47 % (13,17). Une sous-évaluation de la réponse histologique par le bilan radio-endoscopique n'avait cependant pas encore été rapportée.

L'essai 8804 n'est pas le seul à mettre en évidence une meilleure survie chez les malades ayant présenté une réponse complète au traitement préopératoire (12, 13, 16). En outre, le pronostic était identique en cas de réponse complète histologique ou de persistance de résidus microscopiques. Ce fait déjà noté par Laterza et al. (18) est précisé par une étude des pièces opératoires de 93 malades traités par cisplatine et irradiation. En cas de réponse complète avec histologie négative ou avec de « rares cellules cancéreuses résiduelles disséminées dans de la fibrose », le taux de survie était de 60 % à 3 ans. Si des nodules tumoraux persistaient au sein de la fibrose ou

si la tumeur résiduelle était visible en macroscopie, les taux de survie à 3 ans chutaient respectivement à 25 et 0 % (25). L'influence pronostique indépendante d'une toxicité hématologique grave, mise en évidence dans l'essai 8804, n'avait jamais été signalée. Cette toxicité est-elle corrélée au caractère incomplet du traitement préopératoire, dont le caractère péjoratif a été noté par Forastière (16). Il ne semble pas que ce soit le cas dans l'essai 8804, où la réduction des doses de chimiothérapie n'était pas toujours imposée par une toxicité hématologique.

Depuis 1981, année de la première publication sur l'association radio-chimio-chirurgicale (8), deux études randomisées comparant un traitement combiné à l'intervention seule dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage ont été publiées in extenso. Dans la première (86 malades analysés) la survie globale n'était pas augmentée malgré une survie sans récurrence allongée dans le groupe ayant reçu le traitement combiné (26). Le traitement préopératoire était cependant moins intensif que dans l'essai 8804, avec une irradiation de 20 Gy contre 30 Gy et 2 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU par cycle contre 4 000 mg/m<sup>2</sup>. L'autre essai randomisé (69 malades) utilisait dans le bras expérimental un schéma ressemblant à celui de l'essai FFCD 8804 : 2 cycles de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et 4 000 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU, mais la radiothérapie (40 Gy) était étalée sur 4 semaines. Le taux de survie à 5 ans était de 24 % dans le bras avec traitement combiné et de 10 % après chirurgie seule (différence non significative) (27).

Deux essais randomisés plus importants sont disponibles sous forme de résumé. L'essai FFCD 8805 a inclus 295 malades de stade I et II ; le traitement préopératoire associait deux perfusions de 80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine à 3 semaines d'intervalle et une irradiation en split-course de 37 Gy en deux fois 5 fractions. Dans cet essai, la survie sans maladie était allongée mais pas la survie globale et la mortalité opératoire était plus élevée après traitement combiné (28). L'essai randomisé d'Urba et al. (29), incluant 75 % d'adénocarcinomes, utilisait comme traitement préopératoire deux cures de vinblastine et de cisplatine, du 5-FU en perfusion continue et une irradiation de 45 Gy en mode bifractionné sur 3 semaines (schéma de Forastière). Malgré 28 % de réponses complètes histologiques après traitement néo-adjuvant, les survies médianes dans les 2 groupes étaient identiques (18 mois). L'avantage de survie à 2 ans observé dans le groupe traité (41 % vs 36 %) n'était pas significatif, mais l'allongement du suivi a fait apparaître une différence à la limite de la significativité : 32 % vs 15 % de survie à 3 ans (P = 0,07 ; P ajusté = 0,04) (29).

Aucune des études citées n'utilisait le schéma employé dans l'essai 8804, et la FFCD a décidé de lancer en 1998 un grand essai randomisé de radio-chimiothérapie néo-adjuvante. L'association 5-FU-Cisplatine sera associée à une irradiation étalée de 40 Gy, l'objectif étant d'augmenter de 15 % le taux de survie à 5 ans par rapport à la chirurgie seule.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions particulièrement le Dr. Bruno CHAUFFERT, qui a aidé à la conception de cet essai, Mme Brigitte JACQUIER et M. Luc CHAMOY, qui ont assuré le recueil des données et Mme Jacqueline APPEL qui a réalisé techniquement ce manuscrit.

## RÉFÉRENCES

1. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Hillon P, Milan C, Riou F. Le cancer de l'œsophage dans le département de la Côte-d'Or. *Bull Cancer* 1986;73:526-34.
2. Cherie-Challine L, Pottier D, Gignoux M. Epidémiologie descriptive du cancer de l'œsophage dans le département du Calvados: 520 cas (1978-1982). *Gastroenterol Clin Biol* 1992;12:126-32.
3. Calament G, Cauvin JM, Robaszkiewicz M, Nousbaum JB, Lepage M, Robert F, et al. Traitement et survie du cancer épidermoïde de l'œsophage dans le département du Finistère entre 1984 et 1988 (716 cas). *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:9-16.
4. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:845-57.
5. Girling D, Clark P. Randomized trials in the treatment of cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1992;10:1031-3.
6. Roth J, Pass H, Flanagan M, Graeber G, Rosenberg J, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and post operative adjuvant chemotherapy with Cisplatin, Vindesin and Bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:242-8.
7. Schlag P for the CAO study group. Preoperative chemotherapy in localized squamous cell carcinoma of the esophagus. Results of a prospective randomized trial. *Eur J Cancer* 1991;27 (suppl 2):S76.
8. Steiger Z, Franklin R, Wilson RF, Leichman L, Seydel H, et al. Eradication and palliation of squamous cell carcinoma of the esophagus with chemotherapy, radiotherapy and surgical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:713-9.
9. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, Dindogru A, Linzie J. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984;2:75-9.
10. Lokich JJ, Shea M, Chaffey J. Sequential infusional 5-Fluorouracil followed by concomitant radiation for tumours of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer* 1987;60:275-9.
11. Seydel HG, Leichman L, Byhardt R, Cooper J, Jerskovic A. Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus: a RTOG Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988;14:33-5.
12. Herskovic A, Leichman I, Lattin P, Han I, Ahmad K, et al. Chemo/radiation with and without surgery in the thoracic esophagus: the Wayne state experience. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988;15:655-62.
13. Poplin E, Fleming T, Leichman L, Seydel HG, Steiger Z. Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the Esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 1987;5:622-8.
14. Gignoux M, Bosset JF, Apoil B, Gillet M, Triboulet JP, et al. Radio-chimiothérapie adjuvante dans les cancers opérables de l'œsophage thoracique. Résultats préliminaires d'une étude multicentrique. Etude portant sur 119 cas. *Ann Chir* 1989;43:269-74.
15. Stewart FM, Harkins B, Hahn S, Daniel TM. Cisplatin, 5-Fluorouracil, Mitomycin C, and concurrent radiation therapy with and without esophagectomy for esophageal carcinoma. *Cancer* 1989;64:622-8.
16. Forastière AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993;11:1118-23.
17. Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tepper JE. Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:156-63.
18. Laterza F, Griso C, Urso US, de Manzoni G, Malago M, Oliani, et al. Induction therapy for squamous carcinoma of thoracic esophagus. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1126-32.
19. Œsophage (CIM-0 150). In: Harmer MH ed. Classification TNM des tumeurs malignes. Genève: UICC, 1979:57-61.
20. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
21. Ziegler K, Sanft C, Zeitz M, Friedrich M, Stein H, Haring R, et al. Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer; *Gut* 1991;32:16-20.
22. Wurtz A, Chastenet P. Carcinomes malpighiens de l'œsophage thoracique: quelle classification tomodensimétrique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1988,12:921-5.
23. Elias D, Lasser P, Hatchouel JM, Escudier B, Spielmann M, Girinsky T, et al. Etude multifactorielle prospective des facteurs pronostiques de 200 cancers épidermoïdes de l'œsophage opérés. Définition des malades tirant bénéfice de l'exérèse chirurgicale. *Gastroenterol Clin Biol*, 1993;17:17-25.
24. Agence Nationale pour le développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM). Apport de l'échoendoscopie en pathologie digestive. Paris, 1994.
25. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar H, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemotherapy of esophageal carcinoma clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6.
26. Le Prise E, Étienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-84.
27. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepato-Gastroenterol* 1994;41:391-3.
28. Triboulet JP, Gignoux M, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozac'h P, et al. Radio-chimiothérapie préopératoire versus chirurgie des cancers malpighiens de l'œsophage. Résultats de l'étude FFCD 8805-EORTC 40881 (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:A88.
29. Urba S, Orringer M, Turrisi A, Whyte R, Ianettoni M, Forastière A. A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:277.