

SYNOPSIS ETUDE PRODIGE 32– ESOSTRATE - FFCD 1401
Prs L Bedenne (Dijon) et C Mariette (Lille)

Titre de l'étude	<p align="center">ETUDE PRODIGE 32– ESOSTRATE - FFCD 1401</p> <p align="center">Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie</p> <p align="center">Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III</p>
Groupes participants	FFCD, FRENCH, UNICANCER GI, GERCOR, SAKK, AIO
Critères de jugement	<p>Phase II Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de patients vivants à 1 an > 70 % est espéré avec la stratégie de surveillance chez les patients en réponse complète clinique (RCc) <p>Phase III</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans maladie : temps entre la randomisation et une récurrence non résecable à visée curative (locale ou à distance), un second cancer de l'œsophage ou de la JOG type I ou II non résecable à visée curative, ou le décès. <p>Les patients vivant sans récurrence non curable ou second cancer œsophagien seront censurés à la date de leur dernière exploration ou à la date de point</p> <p>Secondaires (phase II et III) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale - Temps jusqu'à récurrence - Survie sans récurrence (pour la phase II) - Durée d'hospitalisation, et durée de séjour en soins intensifs - Taux de récurrence locorégionale et métastatique - Taux de réponse complète pathologique (RCp) dans le bras chirurgie systématique - Morbi-mortalité post-opératoire pour les patients opérés, selon la classification de Dindo-Clavien - Nombre d'interventions palliatives endoscopiques et morbi-mortalité reliée - Qualité de vie : questionnaires QLQ-C30 et OES18 <p>Analyses exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer la survie en fonction du type histologique (adénocarcinome/épidermoïde) - Comparer la survie en fonction du schéma de radiochimiothérapie - Etudier l'impact des toxicités de grade 3/4 du traitement néoadjuvant sur les résultats
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome épidermoïde (CE) ou adénocarcinome de l'œsophage thoracique ou adénocarcinome de la jonction œsogastrique (type I ou II de Siewert) prouvé histologiquement - Stade cT2 N1 M0 ou cT3-T4 N0 ou N1 M0 après un bilan complet - Patient jugé opérable à visée curative et programmé pour une radiochimiothérapie préalable en réunion multidisciplinaire - Age \geq 18 ans \leq 75 ans - Patient affilié à un régime de sécurité sociale et ayant signé le consentement éclairé pour les études clinique et biologique
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de l'œsophage cervical (15 à 19 cm des arcades dentaires) - Perte de poids à l'enregistrement \geq 15 % sans amélioration après support nutritionnel - Comorbidité grave menaçant le pronostic vital à court terme - Contre-indication à la radio-chimiothérapie - Autre affection maligne non guérie dans les 5 années précédentes (excepté les carcinomes <i>in situ</i> du col utérin et les cancers cutanés traités non mélaniques) - Absence de contraception efficace chez les patients (homme et/ou femme) en

	<p>âge de procréer, femme enceinte ou allaitante</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suivi de l'essai non possible - Incapacité légale (personnes privées de liberté ou sous tutelle)
Schéma de l'étude et plan de traitement	<p>Protocole en 2 étapes :</p> <p>Etape 1 : Enregistrement des patients éligibles, permettant de pratiquer la recherche translationnelle de marqueurs pronostiques et prédictifs de RCc et de RCp (sur prélèvement sanguin et biopsies diagnostiques), et de collecter des données sur le traitement RCT et sa toxicité</p> <p>L'essai évalue des stratégies et non des protocoles de RCT. La RCT sera donc choisie par l'investigateur parmi des schémas publiés efficaces en pré-opératoire ou chez des non opérés, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> o PRODIGE 5: Conroy T et al, Lancet Oncol 2014;15:305-14 o HERSKOVIC : Herskovic A et al, N Eng J Med 1992 ;326 :1593-8 o SAKK 75/02 : Ruhstaller T et al, Ann Oncol 2009;20:1522-8 o CROSS : van Hagen P et al, N Eng J Med.2012; 366:2074-84 <p>Bilan pour évaluation de la réponse 5 à 6 semaines après la RCT.</p> <p>Etape 2 : Randomisation en cas de réponse complète clinique :</p> <p>Bras A : Chirurgie systématique</p> <p>Bras B : Surveillance et chirurgie de rattrapage en cas de récurrence loco-régionale résecable</p> <p>Les patients non randomisables auront la possibilité de participer à une étude spécifique (se renseigner auprès du SAKK).</p>
Etude translationnelle biologique	<p>Recherche de facteurs pronostiques et prédictifs de réponse complète à la RCT, sur biopsies tumorales et échantillons de sang prélevés à l'enregistrement, avant traitement. Collection centralisée au CRB de la FFCD EPIGENETEC (Pr Pierre LAURENT-PUIG, INSERM U775, 45 rue de Sts Pères, 75006 Paris)</p>
Méthodologie statistique	<p>Phase II:</p> <p>Les hypothèses sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - H_0: un taux de patients vivants à 1 an \leq à 70% est insuffisant; - H_1: un taux de patients vivants à 1 an $>$ à 70% est nécessaire pour déclarer le traitement intéressant; un taux de 85% est espéré. <p>En utilisant la méthode binomiale exacte, il est requis d'inclure 57 patients par bras (alpha unilatéral de 5%, puissance de 85%).</p> <p>Un an après la randomisation des 57 patients du bras B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si 12 patients ou plus sur 57 patients sont décédés, le bras B sera considéré inintéressant et d'efficacité insuffisante pour passer en phase III. - Si moins de 12 patients sur 57 patients sont décédés, le bras B sera considéré comme intéressant pour passer en phase III. <p>Ces règles de décision ne seront appliquées qu'au bras B (surveillance), le bras A (chirurgie d'emblée) sera le bras de référence.</p> <p>Au total, 114 patients seront randomisés. En considérant que 50% des patients ne seront pas en réponse clinique complète après RCT et/ou ne seront pas éligibles pour la randomisation, il sera nécessaire d'enregistrer 228 patients.</p> <p>Phase III:</p> <p>Les hypothèses sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - H_0: La survie sans maladie n'est pas différente entre les 2 bras; - H_1: La survie sans maladie est différente entre les 2 bras. Une différence de 15% en faveur du bras A est espérée (SSM de 30% dans le bras B versus 45% dans le bras A à 2 ans, HR=0.66) <p>Avec un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 85%, 224 évènements sont requis pour montrer une différence entre les 2 bras en terme de SSM sous l'hypothèse H_1.</p> <p>Avec un rythme d'inclusion de 10 patients/mois, un suivi minimum de 4 ans (pour le dernier patient inclus) et un taux de patients perdus de vue de 5%, un total de 260 patients sera nécessaire.</p> <p>Les patients de la phase II seront inclus dans la phase III, ainsi il restera 146 patients supplémentaires à randomiser après la phase II pour atteindre les 260</p>

	<p>patients nécessaires. Si l'on considère que 60% des patients ne seront pas en réponse clinique complète après RCT et/ou ne seront pas éligibles pour la randomisation, il sera nécessaire d'enregistrer 365 patients supplémentaires après la phase II.</p> <p>Deux analyses intermédiaires sont planifiées dans ce calcul pour mettre en évidence précocement la supériorité du bras A :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1^{ère} analyse : à la fin de la phase II, à environ 25% des évènements attendus (56 évènements) 2) 2^{ème} analyse : à 60% des évènements attendus (135 évènements) <p>L'erreur alpha sera contrôlée en utilisant la méthode de dépense du risque alpha (alpha spending function - Lan and Demets, 1983) et les seuils définis par O'Brien-Fleming (O'Brien and Fleming, 1979).</p> <p>Les résultats de la phase II serviront éventuellement à réajuster l'effectif de la phase III selon un design adaptatif.</p>
<p>Nombre prévu de patients</p>	<p>Phase II : Nombre de patients à enregistrer :228 Nombre de patients à randomiser :114 (estimation : 50 % de patients randomisables)</p> <p>Phase III : Nombre de patients à enregistrer en plus de ceux de la phase II : 365 soit un total de 479 Nombre de patients à randomiser en plus de ceux de la phase II : 146 soit un total de 260 (estimation : 40 % de patients randomisables dans cette phase de l'étude)</p>
<p>Période d'étude prévue</p>	<p>Phase II : Date théorique de début des inclusions : mars 2015 Date théorique de fin des inclusions : 2018 Nombre de patients à enregistrer : 228 Nombre de patients à randomiser : 114</p> <p>Phase III : Date théorique de début des inclusions : 2019 Date théorique de fin des inclusions : 2022 Nombre de patients à enregistrer en plus de ceux de la phase II : 365 soit un total de 479 Nombre de patients à randomiser en plus de ceux de la phase II : 146 soit un total de 260 Fin de l'étude (période de suivi comprise) : 2023</p>

