

## SYNOPSIS

Titre de l'étude	<p align="center"><b>ÉTUDE PRODIGE 32 – ESOSTRATE 1 – FFC1401</b></p> <p align="center"><b>Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie.</b></p> <p align="center"><b>Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III</b></p>
Groupes participants	AIO, FFC1401, FRENCH, GERCOR, SAKK, UNICANCER GI, ,
Critères de jugement	<p><b>Objectif principal :</b></p> <p><b>Phase II</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de patients vivants à 1 an</li> </ul> <p><b>Phase III</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans maladie : temps entre la randomisation et une récurrence non curable (locale ou à distance), un second cancer de l'œsophage ou de la JOG type I ou II non curable, ou le décès</li> </ul> <p>Les patients vivants sans récurrence non curable ou second cancer œsophagien ou de la JOG type I ou II non curable, ou perdus de vue seront censurés à la date de leur dernière exploration ou à la date de point</p> <p><b>Secondaires (phase II et III) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie globale</li> <li>- Temps jusqu'à maladie</li> <li>- Survie sans maladie (pour la phase II)</li> <li>- Temps jusqu'à récurrence</li> <li>- Survie sans récurrence</li> <li>- Durée d'hospitalisation, et durée de séjour en soins intensifs</li> <li>- Taux de récurrence locorégionale et métastatique à 1, 2, 3 et 5 ans</li> <li>- Taux de réponse complète pathologique (RCp) lors de l'intervention dans le bras chirurgie systématique</li> <li>- Mortalité et morbidité post-opératoire, selon la classification de Dindo-Clavien</li> <li>- Nombre d'interventions palliatives endoscopiques et morbi-mortalité liée</li> <li>- Qualité de vie : questionnaires QLQ-C30 et OES18</li> </ul> <p>Analyses exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparer la survie globale, la survie sans récurrence et la survie sans maladie en fonction du type histologique (adénocarcinome/épidermoïde)</li> <li>- Comparer la survie globale, la survie sans récurrence et la survie sans maladie en fonction du schéma de radiochimiothérapie</li> <li>- Etudier l'impact des toxicités de grade 3/4 du traitement néoadjuvant sur les résultats</li> </ul> <p>Enregistrement base FREGAT : les patients pourront être enregistrés dans la base FREGAT si le centre investigateur est déclaré dans cette base. Contact : Mme Christine DELAETER - Tel: 03.20.44.47.86 - email : <a href="mailto:christine.delaeter@chru-lille.fr">christine.delaeter@chru-lille.fr</a> ou <a href="mailto:fregat@chru-lille.fr">fregat@chru-lille.fr</a></p>
Critères d'éligibilité pour l'enregistrement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome épidermoïde (CE) ou adénocarcinome de l'œsophage thoracique ou adénocarcinome de la jonction œsogastrique (type I ou II de Siewert) prouvé histologiquement</li> <li>- Stade cT2 N1-3 M0 ou cT3-T4a N0 ou N1-3 M0 après un bilan complet</li> <li>- Patient jugé opérable à visée curative et programmé pour une radio-chimiothérapie première en réunion pluridisciplinaire</li> <li>- Age <math>\geq 18</math> ans <math>\leq 75</math> ans</li> <li>- Patient affilié à un régime de sécurité sociale et ayant signé le consentement éclairé pour les études clinique et biologique</li> </ul>
Critères de non-éligibilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer de l'œsophage cervical (15 à 19 cm des arcades dentaires)</li> <li>- Perte de poids à l'enregistrement <math>\geq 15</math> % sans amélioration après support nutritionnel</li> <li>- Comorbidité grave menaçant le pronostic vital à court terme</li> <li>- Contre-indication à la radio-chimiothérapie</li> <li>- 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)</li> <li>- Absence de contraception efficace chez les patients (homme ou femme) en âge de procréer, femme enceinte ou allaitante</li> <li>- Suivi de l'essai impossible</li> <li>- Incapacité légale (personnes privées de liberté ou sous tutelle)</li> </ul>
Schéma de l'étude et	<b>Protocole en 2 étapes :</b>

<p><b>plan de traitement</b></p>	<p><b>Etape 1 : Enregistrement</b> 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 après traitement néoadjuvant 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.</p> <p>Bilan pour évaluation de la réponse 6 à 7 semaines après la RCT.</p> <p><b>Etape 2 : Randomisation</b> en cas de réponse complète clinique :          Bras A : Chirurgie systématique          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 groupe SAKK).</p>
<p><b>Etude translationnelle biologique</b></p>	<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 UMR-S 1147, 45 rue des Saints Pères, 75006 Paris)</p>
<p><b>Méthodologie statistique</b></p>	<p><b>Phase II :</b>          Les hypothèses sont :          - <math>H_0</math> : un taux de patients vivants à 1 an <math>\leq</math> à 70 % est insuffisant          - <math>H_1</math> : un taux de patients vivants à 1 an <math>&gt;</math> à 70 % est nécessaire pour déclarer le traitement intéressant ; un taux de 85% est espéré.</p> <p>En utilisant la méthode binomiale exacte, il est requis d'inclure 57 patients par bras (<math>\alpha</math> unilatéral de 5 %, puissance de 85 %).</p> <p>Règles de décision pour le Bras B :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- si moins de 12 patients sur 57 patients sont décédés, le bras B sera considéré comme intéressant pour passer en phase III.</li> </ul> <p>Ces règles de décision ne seront appliquées qu'au bras B (surveillance), le bras A (chirurgie d'emblée) est le bras de référence.</p> <p>Au total, <b>114 patients</b> 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'<b>enregistrer 228 patients</b>.</p> <p><b>Phase III :</b>          Les hypothèses sont :          - <math>H_0</math> : la survie sans maladie n'est pas différente entre les 2 bras          - <math>H_1</math> : 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> <p>Avec un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 5 % et une puissance de 85 %, 224 événements sont requis pour montrer une différence entre les 2 bras en termes de SSM sous l'hypothèse <math>H_1</math>.</p> <p>Avec un rythme d'inclusion de 10 patients / mois, un suivi minimum de 4 ans (pour le dernier inclus) et un taux de perdus de vue de 5 %, un total de <b>260 patients</b> 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 nécessaires.</p> <p>En raison d'une augmentation du nombre de centres en phase III, en considérant que 60 % des patients ne seront pas en réponse clinique complète après RCT et/ou ne seront pas randomisables, il sera nécessaire d'<b>enregistrer 365 patients supplémentaires</b> 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"> <li>1) 1<sup>ère</sup> analyse : à la fin de la phase II, à 25 % des événements attendus (56)</li> <li>2) 2<sup>ème</sup> analyse : à 60 % des événements attendus (135)</li> </ol> <p>L'erreur <math>\alpha</math> sera contrôlée en utilisant la méthode de dépense du risque <math>\alpha</math> (<math>\alpha</math> spending function - Land et Demets, 1983) et les seuils définis par O'Brien-Fleming (O'Brien et Fleming, 1979).</p>

	Les résultats de la phase II serviront éventuellement à réajuster l'effectif de la phase III selon un schéma adaptatif.
<b>Nombre prévu de patients</b>	<p><b>Phase II :</b>  Nombre de patients à enregistrer : 228  Nombre de patients à randomiser : 114 (estimation : 50 % randomisables)  Rythme d'inclusion souhaité : 6 patients enregistrés par mois soit 3 randomisés par mois</p> <p><b>Phase III :</b>  Nombre de patients à enregistrer en plus de ceux de la phase II : 365 soit un total de 593  Nombre de patients à randomiser en plus de ceux de la phase II : 146 soit un total de 260 (estimation : 40 % randomisables dans cette phase)  Rythme d'inclusion souhaité : 10 patients par mois soit 4 randomisés par mois</p>
<b>Période d'étude prévue</b>	<p><b>Phase II :</b>  Date théorique de début des inclusions : 2016  Date théorique de fin des inclusions : 2022</p> <p><b>Phase III :</b>  Date théorique de début des inclusions : 2022  Date théorique de fin des inclusions : 2026</p> <p>Fin de l'étude (période de suivi comprise) : 2027</p>