

# Radio-chimiothérapie des cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique

➔ **Antoine Adenis**<sup>1,2,3</sup>

(✉) 1 Département d'oncologie médicale, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier, France

(✉) 2 IRCM, Inserm, Univ. Montpellier, ICM, Montpellier, France

(✉) 3 Université catholique, Lille, France

Antoine Adenis, Institut régional du Cancer de Montpellier, 208 avenue des Apothicaires, 34298, Montpellier, France

E-mail : antoine.adenis@icm.unicancer.fr

## Objectifs pédagogiques

- Quels sont les protocoles actuels de radio-chimiothérapie exclusive ?
- Quels sont les protocoles actuels de radio-chimiothérapie néo-adjuvante ?
- Connaître la différence de prise en charge entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes
- Connaître les indications de la radio-chimiothérapie dans le traitement des cancers de l'œsophage

## Conflits 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 : confèrencier, conseil

## Mots-clés

Cancer de l'œsophage, radio-chimiothérapie, recommandations

## ABBREVIATIONS (par ordre d'apparition)

JOG : jonction œsogastrique

RCT : radio-chimiothérapie

RT : radiothérapie

FU : 5-fluorouracil

CDDP : cisplatine

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

ESMO : European Society of Medical Oncology

CT : chimiothérapie

## Introduction

Les cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique (JOG) sont des cancers fréquents puisqu'ils représentent la sixième cause de cancer au Monde. En France, la projection, pour 2017, du nombre de nouveaux sujets atteints et de décès en 2017 était respectivement de 4 839 et 3 225 (1). Les carcinomes épidermoïdes sont la forme histologique la plus représentée au monde ainsi qu'en Asie, tandis que les adénocarcinomes représentent la forme prévalente dans le monde occidental. Si la chirurgie demeure le pilier de la prise en charge des formes localisées chez les patients jugés opérables, l'usage de la radio-chimiothérapie (RCT) s'est progressivement inséré dans nos pratiques de soins depuis plus de vingt-cinq ans (2). C'est ainsi qu'il nous a paru nécessaire de faire un point sur celle-ci.

## RCT exclusive

Bien qu'en toutes circonstances, il soit toujours délicat d'avoir une lecture du passé au travers du prisme du présent, il n'est pas inutile de rappeler que le bénéfice de la RCT concomitante à visée exclusive par rapport à la radiothérapie (RT) seule fut établi voici plus de vingt-cinq ans sur des critères qu'on ne manquerait pas aujourd'hui de débattre. C'est ainsi qu'avec une étude de phase 2 randomisée (étude RTOG-8501), de 126 patients, interrompue avant son terme pour futilité et publiée dans un grand journal américain, on rapporta que la RCT (RT 50,4 Gy, avec du 5-fluorouracil [FU] et du cisplatine [CDDP], 2 cycles

concomitants puis 2 cycles de consolidation) améliorerait significativement la survie par rapport à la RT seule (64 Gy), avec 36 % de survivants à 2 ans (contre 10 % pour le groupe contrôle) (3). La majorité (79 %) des patients avaient une tumeur T2 (i.e : une tumeur de moins de 5 cm de hauteur selon la classification TNM 1978) et seulement 20 % présentaient une adénopathie au scanner. On ignorait par ailleurs les raisons pour lesquelles la chirurgie avait été récusée. Quarante pour cent des patients traités par RCT ont présenté des toxicités sévères, pour l'essentiel des œsophagites aiguës. Lors d'analyses ultérieures il fut rapporté que la survie effective à 8 ans était de 22 % dans le bras RCT et de 0 % dans le bras RT seule (4). Depuis cette publication, la RCT est devenue le standard thérapeutique de prise en charge des cancers de l'œsophage localisés pour lesquels un traitement chirurgical n'était pas retenu, quelle qu'en soit la raison (5,6). Parmi les tentatives d'amélioration incrémentale des résultats de cette étude princeps du RTOG, plusieurs études ont évalué successivement l'impact de l'escalade de dose de la RT, l'apport d'une combinaison avec le cetuximab ou d'autres protocoles de chimiothérapie (modifications du schéma d'administration). Certains se sont également attachés à l'étude de la RCT exclusive comme alternative à la chirurgie chez des patients par ailleurs opérables.

## Escalade de dose de RT

Suite aux résultats de l'étude RTOG-8501, et en particulier du constat qu'en dépit d'un bénéfice de survie, 45 % des patients du groupe RCT récidivaient localement (3, 4), un intergroupe américain a initié une étude d'escalade de dose. Le

nouveau standard thérapeutique de RCT (50,4 Gy, 4 cycles de FU-CDDP) était comparé à un schéma de RCT intégrant une escalade de dose à 64,8 Gy. Deux cent trente-six patients ont été inclus dans cette étude de phase 2 randomisée (INT-0123), sans qu'un bénéfice de survie globale ou de survie sans rechute ne soit finalement documenté en faveur du bras expérimental (7). En revanche, une surmortalité (11 % de décès en plus) a été identifiée dans la phase initiale du traitement expérimental, mais non rapportée à l'augmentation de dose de la RT du fait de la survenue précoce des décès avant même l'atteinte des 50,4 Gy standards (7). S'appuyant sur des modalités modernes d'irradiation et un contrôle de qualité strict, une étude de phase II / III française (Étude Concorde/Prodige 26) en cours s'attache toujours à valider (ou pas) ce concept d'escalade de dose de RT. Les résultats de la partie phase II de cet essai n'ont pas révélé de toxicités excessives, ni d'excès de mortalité dans le bras expérimental, permettant ainsi la poursuite de l'étude en phase III (8).

### Associer la RCT au cetuximab

À partir d'un rationnel assez fort (hyperexpression du récepteur de l'EGF dans 50 % des cancers de l'œsophage, synergie entre chimiothérapie (CT), RT et cetuximab dans différents modèles précliniques, résultats d'une telle association dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, études de phase précoce d'association encourageantes), 2 groupes ont étudié l'apport du cetuximab en association à la RCT exclusive des cancers de l'œsophage (9,10). SCOPE-1 a ainsi étudié l'association RCT 50Gy de CDDP-capecitabine avec ou sans cetuximab chez des patients porteurs d'un cancer de l'œsophage localisé (71 % de carcinomes épidermoïdes) non éligibles à la chirurgie pour des raisons d'extension locale, de souhait du patient ou d'état général non compatible avec la chirurgie (9). L'analyse de l'étude RTOG-0436 a, quant à elle, été faite précocement du fait de la publication des résultats de SCOPE-1. RTOG-0436 a ainsi étudié l'association RCT 50Gy de CDDP-paclitaxel avec ou sans cetuximab chez des patients porteurs d'un cancer de l'œsophage localisé (38 % de carcinomes épidermoïdes) non éligibles à la chirurgie pour des

raisons propres aux patients et / ou à leur médecin ou en raison d'un état général non compatible avec la chirurgie (10). Que ce soit dans SCOPE-1 ou dans RTOG-0436, pas plus la survie globale que la survie sans progression n'ont été améliorées par le traitement expérimental avec cetuximab (9,10).

### Peut-on faire remplacer l'association FU-CDDP par d'autres cytotoxiques ?

Certains auteurs se sont fait les avocats du remplacement du FU et du CDDP par du paclitaxel et du carboplatine, une association qui s'est révélée particulièrement bien tolérée et utile dans un contexte différent, celui de la RCT pré-opératoire. Difficile pourtant de prendre en compte ces recommandations pour la RCT exclusive sur la base d'une étude rétrospective sans ajustement sur d'éventuels facteurs pronostiques et des doses de RT très variables d'un patient à l'autre (11). L'étude Prodige 5 / Accord 17 a, quant à elle, cherché à montrer la supériorité d'une RCT avec FOLFOX sur une RCT avec FU-CDDP dans une étude randomisée de phase II / III (12). Deux cent soixante-sept patients porteurs d'un cancer de l'œsophage (majoritairement de type épidermoïde) non éligible à la chirurgie d'exérèse ont été inclus sans qu'une quelconque différence de survie globale ait pu être trouvée entre les 2 bras de traitement. Ainsi, la RCT-FOLFOX n'augmente pas la survie par rapport à la RCT-FU-CDDP (12) pas plus que la qualité de vie (13). Si la toxicité neurologique était prédominante chez les patients traités par RCT-FOLFOX, il y avait moins de décès toxiques (2,2 % vs. 9,6 %) que chez les patients traités par RCT-CDDP et le profil de toxicité était en faveur de l'association RCT-FOLFOX avec moins de mucites sévères et de perturbations sévères de la fonction rénale (12). Bien que cette étude ait été négative sur son objectif principal, les auteurs de ce travail concluaient que la RCT-FOLFOX permettait l'administration ambulatoire d'un traitement apparemment plus sûr que la RCT-FU-CDDP (12). Finalement, les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) et de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) sont en faveur de l'utilisation de l'une ou l'autre des combinaisons cytotoxiques, FU-CDDP ou FOLFOX (5,6).

### Les cycles de chimiothérapie (CT) de consolidation sont-ils utiles ?

La raison pour laquelle des cycles de CT de consolidation ont été ajoutés à la RCT dans le protocole princeps du RTOG (3) n'a jamais réellement été explicitée, même si on imagine que l'objectif de ce traitement complémentaire était de réduire le risque de métastases à distance et d'agir ainsi sur la survie. Dans une large étude rétrospective récente de 812 patients, des auteurs chinois ont évalué l'impact d'une CT de consolidation par FU-CDDP. Leur conclusion n'était pas en faveur d'une augmentation de la survie, avec des médianes à 35 mois dans les 2 groupes de patients (14). À l'inverse, une analyse *post hoc* de l'étude prospective Prodige 5 / Accord 17 sur une population caucasienne concluait à une amélioration de la survie médiane des 220 patients traités par CT de consolidation par rapport à ceux qui recevaient une RCT seule (27 patients), 20 vs. 10 mois (15). À la relecture de l'étude princeps du RTOG qui avait évalué la compliance à la CT, les patients ayant reçu les 4 cycles prévus de CT (consolidation incluse) avaient une tendance à une meilleure survie (tendance non significative) par rapport à ceux qui ne les avaient pas reçus en totalité (3). En l'absence d'éléments de preuve plus probants, on ne peut proposer qu'une adhésion stricte aux protocoles RCT-FU-CDDP ou RCT-FOLFOX, tels qu'ils ont pu être décrits, c'est-à-dire avec prescription de la CT de consolidation.

### Débuter par la CT et terminer par la RCT ?

Cette pratique a ses partisans, car elle permet tout à la fois de prioriser la renutrition des patients et composer avec le temps l'accès à la RT. Son intérêt potentiel ne repose malheureusement pas sur des données factuelles. La seule étude prospective sur le sujet a comparé deux schémas de RCT exclusive comportant tous les 2 une phase de CT néo adjuvante (16). L'objectif principal de cette étude de phase II randomisée (RTOG-0113) était faire de passer la survie à 1 an de 60 % (obtenu sur la base de l'étude princeps RTOG-8501) à 77,5 % pour poursuivre en phase III. Soixante-douze patients évaluables (épidermoïdes : 25, adénocarcinomes : 47) ont été laborieusement inclus en 4 ans par 36 centres. Les 2 bras de traitements (FU-CDDP-paclitaxel puis RCT

avec FU-paclitaxel et CDDP-paclitaxel puis RCT avec CDDP-paclitaxel) ont été pourvoyeurs de plus de 70 % de toxicités sévères et aucun des 2 n'a pu atteindre les objectifs fixés pour poursuivre en phase 3 (survie à 1 an de 76 % avec FU-CDDP-paclitaxel puis RCT FU-paclitaxel ; survie à 1 an de 69 % avec CDDP-paclitaxel puis RCT CDDP-paclitaxel). Et les auteurs de conclure que l'étude ne passerait pas en phase 3 et qu'aucun des 2 protocoles n'étaient recommandés pour un usage en pratique clinique (16). Par ailleurs, le schéma comportant du FU semblait supérieur au schéma sans FU (17).

### Que penser de la RCT exclusive chez des patients opérables ?

S'il y a bien une situation clinique qui même en situation de résécabilité potentielle fait l'unanimité (5,6) autour de la place de la RCT exclusive c'est bien le cas du carcinome épidermoïde de l'œsophage cervical, alors même que le niveau de preuve ne repose que sur des études rétrospectives et une seule étude de phase II (18, 19). Les différentes études rétrospectives avaient montré une survie comparable quel que soit le traitement réalisé (chirurgie à type d'œso-pharyngo-laryngectomie totale ou RCT exclusive), mais seule la RCT exclusive permettait aux patients de conserver leur phonation (19). Et puis, Zenda *et al.* (18) rapportèrent leurs résultats de RCT exclusive avec FU-CDDP chez des patients opérables porteurs d'un cancer de l'œsophage cervical localisé (à l'exception de tumeurs T1 non candidates à une œso-pharyngo-laryngectomie totale). La survie à 3 ans était de 66,5 % et la survie à 3 ans larynx en place était de 52,5 % (18). Plus ouverte à un débat animé (sic) se trouve la situation des patients résécables et porteurs d'un cancer localisé non cervical, pour lesquels on propose une RCT exclusive. À ce sujet, il n'est pas inintéressant de se focaliser – comme ont pu le faire des collègues texans – au devenir des patients pour lesquels une intervention avait été planifiée après une RCT préopératoire, et qui au final refusaient la chirurgie (20). Ainsi, 61/622 patients (66 % d'adénocarcinomes) porteurs d'un cancer localisé de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ont refusé l'intervention prévue. Il s'agissait pour l'essentiel de tumeurs de stade

IIb / III et 57 % des patients avaient un envahissement ganglionnaire lors du bilan pré-thérapeutique. La survie à 5 ans de ces patients traités par RCT préopératoire et qui ont finalement refusé la chirurgie était de 58 % (20), résultats tout à fait comparables à ceux issus des meilleures équipes chirurgicales. Une revue systématique a par ailleurs considéré qu'en dépit d'une analyse d'études à faible niveau de preuve, la RCT exclusive apparaissait au moins équivalente à la chirurgie, chez les patients avec carcinome épidermoïde dont l'état clinique était compatible avec celle-ci (21).

### Indications de la RCT exclusive

En dehors du cas des patients qui refusent la chirurgie, le TNCD retient les indications de cancers non opérables (raisons médicales) ou non résécables (résection R0 non envisageable), non métastatiques. Les cancers localement évolués opérables cT3 N1, cT4 N0-N1 sont ainsi considérés comme des indications de RCT exclusive. Il est toutefois précisé – sur la base d'un avis d'expert – qu'une réévaluation tumorale doit être faite plus de 4 semaines après la fin de la RCT chez les patients opérables, afin de planifier une chirurgie initialement non programmée en cas de persistance évolutive, pour peu qu'une exérèse de type R0 puisse être anticipée (5). Les recommandations de l'ESMO évoquent également le cas des cancers de l'œsophage cervical (6). Les modalités de cette RCT reposent alors sur un fractionnement classique, soit une dose de 50,4 Gy en association à une CT de type FU-CDDP ou FOLFOX (5,6).

### RCT pré-opératoire

Pendant des décennies, la plupart des essais randomisés portant sur l'apport de la RCT préopératoire se sont révélés négatifs, sans doute par manque de puissance et de standardisation de la RCT ; mais aussi en raison d'une mortalité post-opératoire excessive qui obérait le bénéfice potentiel du traitement néoadjuvant. Une méta-analyse publiée en 2011

rapportait toutefois l'existence d'une incontestable réduction de 23 % du risque de mortalité en lien avec l'ajout de la RCT néoadjuvante (22). L'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse n'a pas permis de générer des recommandations pour la pratique quotidienne : quel schéma et dose de RT ? Quels cytotoxiques et à quelle dose ? Quelle durée de traitement préopératoire ? C'est une année plus tard que l'étude CROSS a été publiée (23). Cette étude eu un retentissement non négligeable dans la mesure où il s'agissait de la première étude suffisamment puissante pour démontrer sans discussion possible la supériorité en termes de survie de la RCT préopératoire sur la chirurgie seule. Trois cent soixante-huit patients porteurs d'un carcinome de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique Siewert 1 ou 2 ont été inclus dont 75 % étaient des adénocarcinomes et 85 % étaient sous-carénaires. Enfin, les tumeurs étaient majoritairement localement évoluées avec au bilan pré-thérapeutique seulement 17 % de tumeurs cT1T2 et 78 % de tumeurs avec envahissement ganglionnaire. Les patients exposés à la RCT recevaient une dose de 41,4 Gy en 23 fractions sur un volume un peu plus faible que celui alors habituellement dessiné par la plupart des équipes. La CT consistait en une association de 5 cycles hebdomadaires de carboplatine et de paclitaxel. Le taux de résection R0 était de 92 % dans le groupe RCT préopératoire (vs. 69 % dans le groupe chirurgie seule) et la mortalité post-opératoire était de 6 % dans les 2 groupes de patients. Finalement, une réduction du risque de mortalité de 32 % a pu être objective en faveur de la RCP préopératoire comparativement à la chirurgie seule et une réduction du risque de décès de 52 % était observée dans le sous-groupe des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde (23,24). Tout récemment une étude chinoise sur 451 patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement évolué (84 % de tumeurs T3T4, 87 % d'envahissement ganglionnaire au bilan pré-thérapeutique) a confirmé le bénéfice de la RCT préopératoire (RCT 40 Gy avec CDDP et vinorelbine) sur la chirurgie seule, avec une réduction significative du risque de décès de 29 % en faveur du bras combiné. Certains résultats de cette étude se révèlent toutefois

hors norme et demandent à être confirmés. Ainsi, dans le bras RCT préopératoire la mortalité péri opératoire était à 2,2 %, le taux de résection R0 à 98,4 % et la médiane de survie à 100 mois (25). Quelles que soient ses qualités, l'étude CROSS ne règle toutefois pas l'ensemble des interrogations portant sur les traitements associés à la chirurgie, et en particulier la place de la RCT préopératoire en fonction du stade clinique et de la localisation tumorale sur le tractus œsophagien, ainsi que le type de chimiothérapie à utiliser préférentiellement.

### **La RCT préopératoire est-elle à proposer à tous les patients ?**

La publication des résultats de l'étude FFCD-9901 (26) vint à propos pour rappeler que le bénéfice de la RCT préopératoire rapporté par le groupe CROSS ne s'appliquait avant tout que dans les conditions où il avait été testé, i.e : dans des cancers majoritairement localement évolués. En effet, Mariette *et al.* (26) ont évalué l'impact d'une RCT à la dose de 45 Gy comportant une association de FU et de CDDP dans une population de cancers de l'œsophage sous-carénaire aux caractéristiques sensiblement différentes de celle de l'étude CROSS, avec 81 % de tumeurs cT1T2 (contre 17 % dans CROSS), 72 % de tumeurs cN0 (contre 32 % dans CROSS), et 70 % de carcinomes épidermoïdes (contre 23 % dans CROSS). Le taux de résection R0 était de 93,8 % dans le groupe avec RCT préopératoire (contre 92,1 % dans le groupe chirurgie seule), et la mortalité post-opératoire de 7,4 % dans le groupe avec RCT préopératoire (vs. 1,1 % dans le groupe chirurgie seule). Finalement aucune différence de survie n'a été objectivée dans cette population au volume tumoral sensiblement plus faible que dans l'étude CROSS (26). On ne peut toutefois exclure que l'absence de bénéfice de ce protocole de RCT 45 Gy FU-CDDP ne soit en lien avec un excès de mortalité post-opératoire et des modalités d'irradiation différentes de celles de l'étude CROSS. La localisation tumorale sur le tractus œsophagien – et en particulier la localisation au niveau de la JOG – pourrait être aussi un facteur de discussion sur l'opportunité de proposer une RCT de type CROSS. En effet, si l'étude des cancers de la JOG de type Siewert 1 est souvent associée aux cancers de

l'œsophage, il est assez fréquent d'associer les cancers de la JOG de type Siewert 2 et 3 à l'étude des cancers gastriques, là où les standards thérapeutiques de prise en charge des formes localisées sont hétérogènes (CT adjuvante en Asie, RCT post-opératoire ou CT péri opératoire aux USA, et CT péri opératoire en Europe). Une étude néerlandaise portant sur des cancers de l'estomac et de la JOG (17 % des 788 patients de l'étude CRITICS-I) a semble-t-il écarté l'usage de la RCT post-opératoire puisque celle-ci, bien que comportant une séquence de CT préopératoire, n'a pas montré de supériorité de survie par rapport au bras contrôle de CT péri opératoire (27). En ce qui concerne les pratiques européenne et française qui recommandent indistinctement la RCT préopératoire ou la CT péri opératoire pour les cancers localisés et opérables de la JOG, il nous faudra attendre les résultats des études ESOPEC (28) et NEOAEGIS (29) qui comparent directement la CT péri opératoire de type FLOT à la RCT de type CROSS. En effet, les études publiées à ce jour manquent singulièrement de puissance et n'ont pu montrer de supériorité de survie de la RCT préopératoire sur la CT péri opératoire (30,31,32). Seul un gain de réponse pathologique complète en faveur de la RCT préopératoire a été rapporté (31).

### **Quelle CT privilégier avec la RCT préopératoire ?**

Il est bien difficile d'émettre un avis faute de données consolidées en la matière. On dispose pour l'essentiel des données de l'étude CROSS avec l'usage d'une CT associant carboplatine et paclitaxel (23) et des données de la méta-analyse de Sjoquist *et al.* (22) avec des protocoles de RCT combinant majoritairement un sel de platine à une fluoropyrimidine. On dispose enfin des données de 2 études, l'une négative ayant étudié l'apport du cetuximab à l'association RCT plus CDDP-docetaxel (33), l'autre préliminaire sous forme de phase II randomisée, ayant permis de préférer pour une étude de phase III à venir une association RCT carboplatine-paclitaxel (différente du schéma princeps de CROSS) à une association de type RCT XELOX (34). L'étude française PROTECT dont la phase de recrutement est en voie d'achèvement se propose de comparer la RCT de type CROSS à une RCT FOLFOX (35).

### **Y-a-t-il une place pour la CT d'induction avant la RCT préopératoire ?**

Cette pratique a fait l'objet de trois études randomisées de faible effectif et aucune d'entre elles n'a montré d'effet favorable sur le taux de réponse pathologique complète ou la survie (36,37,38).

### **Doit-on différencier la prise en charge thérapeutique entre adénocarcinome et carcinome épidermoïde de l'œsophage ?**

Quand bien même la cancérogénèse des adénocarcinomes diffère clairement de celle des carcinomes épidermoïdes, et que ces derniers semblent tirer de la RCT préopératoire un bénéfice de survie plus important que les adénocarcinomes, on ne voit pas bien ce qui pourrait différencier la prise de ces différents types histologiques, tant les déterminants de la prise en charge de ces formes localisées reposent aujourd'hui bien plus sur la situation tumorale (œsophage cervical, œsophage intra-thoracique, JOG), sur le stade tumoral pré-thérapeutique (prédiction de la résection R0), et sur l'état général et nutritionnel du patient (accès ou non à la chirurgie). Toutefois, il est juste d'indiquer qu'en matière de traitements combinés dédiés aux cancers résécables chez des patients opérables, les options thérapeutiques sont plus nombreuses pour les adénocarcinomes (RCT préopératoire, CT péri-opératoire, voire même CT préopératoire) que pour les carcinomes épidermoïdes (RCT préopératoire).

---

### **Indications de la RCT préopératoire**

---

Dans sa version de septembre 2016, le TNCD ne retient pas d'indication de RCT préopératoire pour les cancers localisés opérables (stades I et II), au profit de la chirurgie seule ou de la CT péri-opératoire pour les adénocarcinomes du bas œsophage et de la JOG. Pour les tumeurs plus évoluées (stades III : cT3 N1, cT4N0-N1) chez des patients opérables, les possibilités de traitement varient en fonction de l'histologie. Les carcinomes épidermoïdes sont préférentiellement traités par RCT préopératoire avec une association carboplatine-paclitaxel de type CROSS ou une CT de type FOLFOX avec des

standards d'irradiation non précisés, mais dont on n'imagine mal qu'ils ne puissent être basés sur les modalités d'irradiation définies dans CROSS. Pour les adénocarcinomes opérables localement évolués, les options de prise en charge reposent sur la CT péri-opératoire, la RCT préopératoire ou à un degré moindre la CT préopératoire (5). Les recommandations européennes 2016 de l'ESMO sont superposables à celles du TNCD, à ceci près qu'il y est nominativement indiqué que le protocole CROSS est le standard de RCT préopératoire et qu'en matière de prise en charge des adénocarcinomes la CT préopératoire est écartée au profit de la CT péri-opératoire ou de la RCT préopératoire (6).

## Références

- Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.
- Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol* 2007 Jun;8(6):545-53.
- Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, *et al.* Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992 Jun 11;326(24):1593-8.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, *et al.* Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999 May 5;281(17):1623-7.
- <https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage>
- Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Sep;27(suppl 5):v50-v57.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP, *et al.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy.
- Crehange G, Bonnetain F, Peiffert D, Le Prise E, Etienne PL, E Rio, *et al.* Phase II/III randomized trial of exclusive chemoradiotherapy with or without dose escalation in locally advanced esophageal carcinoma: The CONCORDE study (PRODIGE 26). *J Clin Oncol* 2016 34:4, suppl. TPS190-TPS190.
- Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, *et al.* Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 627-37.
- Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Konski A, *et al.* Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer. The NRG Oncology RTOG0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017 Nov 1;3(11):1520-1528.
- Honing JI, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JG, de Groot JW, Paardekooper G, *et al.* A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol* 2014 Mar;25(3):638-43.
- Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, *et al.* Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Mar;15(3):305-14.
- Bascoul-Mollevi C, Gourgou S, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Douillard JY, *et al.* Health-related quality of life results from the PRODIGE 5/ACCORD 17 randomised trial of FOLFOX versus fluorouracil-cisplatin regimen in oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2017 Oct;84:239-249.
- Chen Y, Guo L, Cheng X, Wang J, Zhang Y, Wang Y, *et al.* With or without consolidation chemotherapy using cisplatin/5-FU after concurrent chemoradiotherapy in stage II-III squamous cell carcinoma of the esophagus: A propensity score-matched analysis. *Radiother Oncol* 2018 Oct;129(1):154-160.
- Adenis A, Castan F, Conroy T. Consolidation chemotherapy after definite concurrent chemoradiation in patients with non-operable esophageal cancer: Is it useful? *Radiother Oncol* 2018 Oct;129(1):180-181.
- Ajani JA, Winter K, Komaki R, Kelsen DP, Minsky BD, Liao Z, *et al.* Phase II Randomized Trial of Two Nonoperative Regimens of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Patients With Localized Carcinoma of the Esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol* 2008; 26:4551-4556.
- Adenis A, Conroy T. Fluorouracil should continue to be incorporated in the treatment of localized esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan 20;27(3):467-8.
- Zenda S, Kojima T, Kato K, Izumi S, Ozawa T, Kiyota N, *et al.* Multicenter Phase 2 Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiation Therapy as an Organ Preservation Approach in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Dec 1;96(5):976-984.
- Adenis A, Piessen G, Azria D. Definitive chemoradiation for resectable carcinoma of the cervical esophagus: do we need more evidence? *Ann Transl Med* 2017 Dec;5(24):503.
- Taketa T, Correa AM, Suzuki A, Blum MA, Chien P, Lee JH, *et al.* Outcome of trimodality-eligible esophagogastric cancer patients who declined surgery after preoperative chemoradiation. *Oncology* 2012;83(5):300-4.
- Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Mar 29;3:CD011498.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, *et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011 Jul;12(7):681-92.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012 May 31;366(22):2074-84.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 Sep;16(9):1090-1098.
- Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, *et al.* Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018 Sep 20;36(27):2796-2803.
- Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, *et al.* Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFC0 9901. *J Clin Oncol* 2014 Aug 10;32(23):2416-22.
- Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, *et al.* Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 May;19(5):616-628.
- Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Röthling N, *et al.* ESOPeC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* 2016 Jul 19;16:503.
- Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Baeksgaard L, Griffin SM, Mariette C, *et al.* ICORG 10-14: Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer* 2017 Jun 3;17(1):401.

30. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, *et al.* Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009 Feb 20;27(6):851-6.
31. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, *et al.* A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016 Apr;27(4):660-7.
32. von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, Johannessen HO, Nielsen NH, Johnsen G, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2018 Aug 22. doi: 10.1093/dote/doy078. [Epub ahead of print].
33. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schneider A, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol* 2018 Jun 1;29(6):1386-1393.
34. Mukherjee S, Hurt CN, Gwynne S, Sebag-Montefiore D, Radhakrishna G, Gollins S, *et al.* NEOSCOPE: A randomised phase II study of induction chemotherapy followed by oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel based pre-operative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2017 Mar;74:38-46.
35. Messenger M, Mirabel X, Tresch E, Paumier A, Vendrely V, Dahan L, *et al.* Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: the PROTECT1402, randomized phase 2 trial. *BMC Cancer* 2016 May 18;16:318.
36. Alberts SR, Soori GS, Shi Q, Wigle DA, Sticca RP, Miller RC, *et al.* Randomized phase II trial of extended versus standard neoadjuvant therapy for esophageal cancer (Alliance trial N0849). Annual Meeting of American Society for Clinical Oncology, *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4026).
37. Ajani JA, Xiao L, Roth JA, Hofstetter WL, Walsh G, Komaki R, *et al.* A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 2013 Nov;24(11):2844-9.
38. Yoon DH, Jang G, Kim JH, Kim YH, Kim JY, Kim HR, *et al.* Randomized phase 2 trial of S1 and oxaliplatin-based chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Mar 1;91(3):489-96.



## LES CINQ POINTS FORTS

La radio-chimiothérapie concomitante exclusive est le traitement de référence des cancers de l'œsophage localisés non résécables et / ou non opérables.

Les modalités de la radio-chimiothérapie concomitante exclusive reposent sur un fractionnement classique, une dose de 50,4 Gy, et une chimiothérapie associant 5-fluorouracile et cisplatine ou 5-fluorouracile et oxaliplatine.

Lorsque la chirurgie est envisagée dans la stratégie thérapeutique, la radio-chimiothérapie préopératoire des cancers épidermoïdes de l'œsophage n'est pas indiquée pour les stades I et II.

Les modalités de la radio-chimiothérapie préopératoire pour les stades III reposent sur un fractionnement classique, sans dépasser 50,4 Gy, et une chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel ou 5-fluorouracile et oxaliplatine.

Le traitement pré-opératoire des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique localement évolués peut indifféremment faire appel à la radio-chimiothérapie préopératoire, à la chimiothérapie péri-opératoire, voire même à la chimiothérapie préopératoire.

## Questions à choix unique

### Question 1

L'un des traitements standards de radio-chimiothérapie exclusive des cancers de l'œsophage repose sur :

- A. Une chimiothérapie néoadjuvante associant cisplatine et 5-fluorouracile suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante à la dose de 50,4 Gy, associée au cisplatine et au 5-fluorouracile
- B. Une radiothérapie à fractionnement classique à la dose de 50,4 Gy, avec une chimiothérapie concomitante puis séquentielle associant oxaliplatine et 5-fluorouracile
- C. Une radiothérapie à fractionnement classique à la dose de 41,4 Gy, avec une chimiothérapie concomitante hebdomadaire par carboplatine et paclitaxel
- D. Une radiothérapie à fractionnement classique à la dose de 50,4 Gy avec une chimiothérapie concomitante et séquentielle associant cisplatine, 5-fluorouracile et cetuximab
- E. Une radiothérapie à fractionnement classique à la dose de 64 Gy, avec une chimiothérapie concomitante et séquentielle associant oxaliplatine et 5-fluorouracile

### Question 2

Laquelle des affirmations suivantes relatives à la radio-chimiothérapie des cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique vous semble fausse ?

- A. L'un des traitements de référence de radio-chimiothérapie préopératoire repose sur une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante par 5-fluorouracile et sel de platine
- B. Le bénéfice sur la survie de la radio-chimiothérapie préopératoire est supérieur pour les carcinomes épidermoïdes à celui observé pour les adénocarcinomes
- C. L'un des traitements de référence de radio-chimiothérapie préopératoire repose sur une radiothérapie à la dose de 41,4 Gy, associée à une chimiothérapie concomitante hebdomadaire par carboplatine et paclitaxel
- D. La radio-chimiothérapie préopératoire augmente la survie des patients porteurs d'un cancer épidermoïde de l'œsophage de stade I-II, par rapport à la chirurgie seule
- E. La radio-chimiothérapie préopératoire représente l'une des options thérapeutiques de la prise en charge des adénocarcinomes localement évolués de la jonction œsogastrique

---

## Notes

---