

La place de la radiothérapie dans les cancers digestifs : discutons-en en RCP !

 **Florence HUGUET**

 Service D'Oncologie Radiothérapie, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine - 75050 PARIS (France)

 florence.huguet@aphp.fr

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Connaître les indications actuelles de la radiothérapie dans les cancers œsogastriques

LIENS D'INTÉRÊT

BMS ; Merck ; MSD.

MOTS-CLÉS

Cancer de l'œsophage ; Cancer du cardia ; Cancer gastrique ; Radiothérapie ; Néoadjuvant ; Péri-opératoire.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées.

Introduction

En France, en 2023, l'incidence du cancer de l'œsophage était de 5 499 nouveaux cas et celle du cancer de l'estomac de 6 515 nouveaux cas (1). Elles sont en augmentation du fait de l'augmentation d'incidence des adénocarcinomes (ADK) alors que les carcinomes épidermoïdes (CE) sont en diminution, en rapport avec le changement du mode de vie en particulier l'augmentation de l'obésité et du reflux gastro-œsophagien et le recul de l'alcool-tabagisme. Les CE surviennent préférentiellement au niveau des tiers supérieur et moyen de l'œsophage, tandis que les ADK sont retrouvés au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, du cardia et de l'estomac.

Pour les cancers de l'œsophage comme pour les cancers gastriques, l'exérèse chirurgicale est le seul traitement potentiellement curatif. Cependant, excepté pour les petites tumeurs (T1-T2N0), elle est associée à un taux élevé de rechute nécessitant l'ajout d'un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant.

Ces dernières années, la prise en charge des carcinomes épidermoïdes et des ADK s'est progressivement individualisée, avec l'émergence de stratégies thérapeutiques propres

à chaque type histologique. De plus en plus, les ADK du bas œsophage et du cardia sont pris en charge comme les cancers gastriques. Alors que la radiothérapie occupe encore une place importante dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, son intérêt est plus discuté pour les ADK œsogastriques.

Traitement des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage

Chimioradiothérapie néoadjuvante

La chimioradiothérapie (CRT) concomitante pré-opératoire constitue le traitement de référence pour les CE de l'œsophage localement avancés (stades cT3-T4a ou cN1-3 M0), opérables et résécables. Cette approche thérapeutique a été validée sur la base des résultats d'une méta-analyse ayant démontré une réduction de 23 % du risque de décès avec la CRT néoadjuvante, aussi bien pour les carcinomes épidermoïdes que pour les ADK (2). Plus récemment, dans l'essai randomisé de phase III CROSS ont été comparés une CRT néoadjuvante (41,4 Gy en 23 fractions avec paclitaxel-carboplatine hebdomadaire concomitant) suivie d'une chirurgie à une chirurgie seule (3). Parmi les 386 patients inclus, une majorité présentait une tumeur de stade III (80 % T3, 65 % N+) et un ADK (75 %). La survie globale médiane était de 49 mois après CRT puis chirurgie *versus* 24 mois après chirurgie seule (HR= 0,68 ; p= 0,003). Ce bénéfice était significatif pour les deux types histologiques mais était plus prononcé pour les CE (CE : 82 *versus* 21 mois (HR= 0,48 ; p= 0,009), ADK : 43 *versus* 27 mois (HR= 0,73 ; p= 0,04). La CRT néoadjuvante réduisait de manière significative les taux de progression locorégionale et à distance et était associée à une augmentation significative du taux de résection complète R0 (92 % *versus* 69 %, p< 0,001) sans majoration de la morbi-mortalité post-opératoire. Le taux de réponse complète histologique (ypT0N0) était de 29 % (CE : 49 %, ADK : 23 %).

À l'inverse, l'essai FFCD 9901 a évalué la même approche dans les formes plus précoces. Cet essai incluait 195 patients atteints de cancers de l'œsophage de stades I-II (70 % de CE), randomisés entre chirurgie seule et CRT néoadjuvante (45 Gy en 25 fractions associée à cisplatine-5FU) suivie de chirurgie (4). La CRT néoadjuvante n'améliorait pas la survie globale (taux de SG à 3 ans : 47 % vs. 53 %, p= 0,9) et majorait la mortalité post-opératoire (11 % vs. 3 %, p= 0,049). À noter qu'il y avait 33 % de réponse histologique complète dans le bras CRT néoadjuvante et le taux de rechutes locorégionales

y était deux fois plus faible (15 % vs. 29 %). À ce jour, les preuves sont donc insuffisantes pour recommander cette approche pour les tumeurs de stade I et II.

Après une CRT néoadjuvante, la chirurgie doit être réalisée dans un centre hautement spécialisé dans un délai de 8 à 12 semaines.

En cas de réponse histologique incomplète après CRT néoadjuvante, une immunothérapie adjuvante par nivolumab pendant un an est indiquée, à la suite des résultats de l'essai CHECKMATE 577 (5). En effet, dans cet essai de phase III ayant inclus 794 patients avec un CE ou un ADK de l'œsophage, il y avait une amélioration significative de la survie sans maladie avec le nivolumab en adjuvant comparé au placebo. Avec un suivi médian de 24 mois, la survie sans maladie médiane était de 22,4 mois dans le bras nivolumab *versus* 11 mois dans le bras placebo (HR= 0,69 ; $p < 0,001$). À l'ASCO 2025 ont été présentés les résultats en termes de survie globale (objectif secondaire). Avec un suivi médian de 78 mois, le bénéfice apporté par le nivolumab adjuvant en termes de survie sans maladie persistait (HR= 0,76). La médiane de survie sans métastase à distance était également significativement allongée dans le bras nivolumab (HR= 0,75). La survie globale médiane était plus longue avec le nivolumab par rapport au placebo, bien que statistiquement non significative (51,7 *versus* 35,3 mois ; HR= 0,85 ; $p = 0,106$). Après ajustement sur le traitement ultérieur, le bénéfice apporté par le nivolumab en termes de survie globale était significatif (HR= 0,73). En analyse de sous-groupe, le gain en survie globale semblait plus pertinent pour les carcinomes épidermoïdes et les tumeurs avec un CPS > 1 (HR= 0,70).

Chimioradiothérapie définitive

La CRT définitive constitue le traitement standard pour les CE de l'œsophage localement avancés (cT3–T4a ou cN1–3 M0), non résécables et/ou inopérables depuis les résultats de l'essai RTOG 85-01 [6]. C'est également le traitement standard pour les CE de l'œsophage cervical.

Une CRT définitive avec surveillance étroite, associée à une chirurgie de rattrapage (en cas de persistance ou progression tumorale locale), est également une option thérapeutique pour les patients porteurs d'un CE œsophagien initialement résécable (7,8). Récemment, les résultats de l'essai SANO ont confirmé cette option thérapeutique (9). Cet essai randomisé a inclus 776 patients traités pour un cancer de l'œsophage (CE ou ADK) par CRT néoadjuvante de type CROSS. Une première évaluation par endoscopie avec au moins 4 biopsies était prévue à 6 semaines de la fin de la CRT puis une deuxième à 12 semaines avec endoscopie, TEP FDG et écho-endoscopie. Les 309 patients en réponse clinique complète à 12 semaines ont été randomisés entre une surveillance active et une chirurgie standard qui devait avoir lieu dans les deux semaines. La surveillance active comprenait les mêmes examens que ceux réalisés lors du bilan à 12 semaines répétés tous les 3 mois la première année, tous les 4 mois la deuxième année puis tous les 6 mois la troisième année puis annuellement jusqu'à 5 ans. L'objectif principal était la survie globale. Il s'agissait d'un essai de non-infériorité. Après un suivi médian de 38 mois, le taux de survie globale à 2 ans était de 74 % dans le bras surveillance *versus* 71 % dans le bras chirurgie (HR= 0,95 ; $p = 0,46$). Dans le bras surveillance active, 48 % des patients ont présenté une

rechute locale, avec une chirurgie de rattrapage dans 86,5 % des cas après un délai médian de 5,9 mois post-CRT. Les taux de complications post-opératoires étaient comparables entre les deux bras (82 % *versus* 84 % dans le bras chirurgie d'emblée). Les patients inclus dans le bras surveillance active rapportaient une meilleure qualité de vie à 6 mois et 9 mois après la fin de la CRT. L'essai international de phase III NEEDS (NCT04460352) actuellement en cours compare une CRT néoadjuvante de type CROSS suivie d'une chirurgie systématique *versus* une CRT exclusive (50 Gy avec 5FU-cisplatine ou FOLFOX ou paclitaxel-carboplatine hebdomadaire) suivie d'une chirurgie de rattrapage en cas de tumeur résiduelle ou de rechute locorégionale.

Concernant les modalités de la CRT définitive, trois essais de phase III n'ont pas montré de bénéfice à une escalade de dose de la radiothérapie [10,11,12]. La dose recommandée est de 50 Gy en fractionnement standard. Les différentes associations de chimiothérapie concomitante validées sont le cisplatine-5FU, le FOLFOX ou le paclitaxel-carboplatine (6,10,13).

Chimioradiothérapie adjuvante

La CRT post-opératoire n'est pas un traitement validé pour les cancers de l'œsophage localement avancés. Cependant, des données issues de patients présentant un CE traité par chirurgie première dans certains pays asiatiques suggèrent un bénéfice potentiel de la CRT adjuvante (14).

Par ailleurs, les patients traités par endoscopie (résection muqueuse endoscopique ou dissection sous-muqueuse endoscopique) pour des tumeurs T1 présentant des résultats histologiques défavorables (R1, invasion lymphovasculaire, T1b sm1/sm2) nécessitent un traitement adjuvant complémentaire. L'œsophagectomie reste le traitement de référence, mais si la chirurgie est contre-indiquée, la CRT constitue un traitement validé, compte tenu du risque d'atteinte ganglionnaire.

Traitement des récurrences locales

Bien que les preuves soient limitées, la curiethérapie peut être proposée pour les récurrences locales ou les tumeurs persistantes de l'œsophage chez des patients inopérables.

Traitement palliatif

Une radiothérapie hypofractionnée à visée palliative peut être envisagée en cas de douleurs, de dysphagie ou de saignement. En cas de dysphagie, une curiethérapie à dose unique peut être proposée dans un objectif palliatif.

Traitement des adénocarcinomes œsogastriques

Chimioradiothérapie néoadjuvante

Pour les ADK gastriques localisés (tumeur > cT2 ou cN+), la chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire de type FLOT-durvalumab constitue le traitement standard actuel (15). En effet, dans l'essai de phase III ESOPEC, 438 patients ayant un adénocarcinome de l'œsophage ou du cardia localement avancé (cT2–T4a et/ou cN+) ont été randomisés entre

une chimiothérapie péri-opératoire avec 4 cycles de FLOT avant et après chirurgie (bras FLOT) ou une CRT néoadjuvante de type CROSS (bras CRT) (16). Le taux de réponse complète histologique était plus élevé dans le bras FLOT. Après un suivi médian de 55 mois, les patients du bras FLOT avaient une meilleure SG médiane (66 mois contre 37 mois, $p=0,012$). Les taux de complications post-opératoires étaient similaires dans les deux groupes. Cependant, pour les patients présentant un ADK du cardia inéligibles au FLOT, une CRT pré-opératoire de type CROSS suivie d'une chirurgie et d'un traitement adjuvant par nivolumab reste une option (17).

La radiothérapie concomitante pré-opératoire, administrée après une chimiothérapie, n'est pas non plus indiquée dans la prise en charge des ADK gastriques ou des ADK de la jonction œsogastrique, selon les données de l'essai TOPGEAR (18). Dans cet essai de phase III ont été inclus 575 patients ayant un ADK de l'estomac ou du cardia résécable de stade cT3-T4 et/ou N+. Ils étaient randomisés entre un bras chimiothérapie péri-opératoire (3 cycles d'ECF ou 4 cycles de FLOT) et un bras comprenant en plus une CRT néoadjuvante (45 Gy en 25 fractions avec 5FU concomitant). Les tumeurs du cardia représentaient un tiers des inclusions. Le taux de résection était de 84,7 % dans le bras CRT contre 79,7 % dans le bras chimio ($p=0,1$). Le taux de résection R0 était de 92,4 % dans le bras CRT contre 87,7 % dans le bras chimio CT ($p=0,09$). Les patients dans le bras CRT néoadjuvante avaient un taux de pCR plus élevé (16,7 % contre 8 %, $p<0,0001$). Le suivi médian était de 67 mois. À 5 ans, il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans progression entre les deux bras. L'étude par sous-groupe retrouvait un bénéfice à la limite de la significativité en faveur de la CRT néoadjuvante pour les tumeurs du cardia (HR=0,78 ; IC 95 % : 0,55-1,12).

Chimioradiothérapie définitive

Pour les ADK gastriques non résécables et/ou inopérables, une CRT définitive peut être envisagée (19).

Chimioradiothérapie adjuvante

Chez les patients ayant eu une exérèse chirurgicale avec marges saines (R0) ou avec chimiothérapie péri-opératoire, la CRT post-opératoire n'apporte aucun bénéfice supplémentaire et n'est pas recommandée (20).

Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et n'ayant pas eu de curage ganglionnaire D2, une CRT adjuvante peut être envisagée (21). Dans ce contexte, la CRT ne semble pas apporter de bénéfice pour les cancers gastriques de type diffus. Pour les patients présentant des marges chirurgicales envahies (R1/R2), une CRT adjuvante peut être discutée au cas par cas (19).

Traitement palliatif

Une radiothérapie hypofractionnée à visée palliative peut être envisagée en cas de douleur ou d'hémorragie (19).

Conclusions

La radiothérapie garde une place importante dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.

Son bénéfice est plus discuté pour les adénocarcinomes œsogastriques. Elle demeure une alternative à la chimiothérapie péri-opératoire pour les adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia. Elle n'a plus d'indication pour les adénocarcinomes gastriques résécables. Enfin, elle conserve un rôle important dans les situations palliatives, notamment pour le contrôle symptomatique.

Références

1. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, *et al.* Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bull Épidémiol Hebd* 2023;(12-13):188-204.
2. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, *et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-92.
3. Van Hagen P, Hulshof MCCM, Van Lanschot JJB, *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2074-84.
4. Mariette C, Dahan L, Mornex F, *et al.* Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:2416-22.
5. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, *et al.* Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191-203.
6. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, *et al.* Combined Chemotherapy and Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Patients with Cancer of the Esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
7. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, *et al.* Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7.
8. Bedenne L, Michel P, Bouché O, *et al.* Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-8.
9. Van Der Wilk BJ, Eyck BM, Wijnhoven BPL, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by active surveillance versus standard surgery for oesophageal cancer (SANO trial): a multicentre, stepped-wedge, cluster-randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2025;26:425-36.
10. Hulshof MCCM, Geijssen ED, Rozema T, *et al.* Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol* 2021;39:2816-24.
11. Xu Y, Dong B, Zhu W, *et al.* A Phase III Multicenter Randomized Clinical Trial of 60 Gy versus 50 Gy Radiation Dose in Concurrent Chemoradiotherapy for Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022;28:1792-1799.
12. Crehange G, M'vondo C, Bertaut A, *et al.* Exclusive Chemoradiotherapy With or Without Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer: Multicenter Phase 2/3 Randomized Trial CONCORDE (PRODIGE-26). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2021; 111: S5.
13. 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 esophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-14.

14. Lin HN, Chen LQ, Shang QX, Yuan Y, Yang YS. A meta-analysis on surgery with or without postoperative radiotherapy to treat squamous cell esophageal carcinoma. *International Journal of Surgery* 2020;80:184-91.
15. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, *et al.* Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2025;393(3):217-230.
16. Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C, *et al.* Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2025;392:323-35.
17. Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced esophageal and esophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. *ESMO Open* 2025;10:104134.
18. Leong T, Smithers BM, Michael M, *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2024;391:1810–21.
19. Créhange G, Modesto A, Vendrely V, *et al.* Radiotherapy for cancers of the esophagus, cardia and stomach. *Cancer Radiother* 2022;26:250-258.
20. Cats A, Jansen EPM, Van Grieken NCT, *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 ;19:616–28.
21. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, *et al.* Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.

5

Les cinq points forts

- La chimioradiothérapie pré-opératoire est le traitement de référence en cas de carcinome épidermoïde œsophagien localement avancé résécable.
- Pour toutes les tumeurs non résécables ou les patients inopérables, la chimioradiothérapie exclusive est le traitement standard.
- Il n'existe pas de bénéfice à une escale de dose de la radiothérapie.
- Pour les adénocarcinomes œsophagiens, la chimioradiothérapie pré-opératoire suivie de nivolumab adjuvant est une option pour les patients non éligibles à la trichimiothérapie FLOT.
- La radiothérapie hypofractionnée est utile en situation palliative (hémorragies, sténose).