

Cancer de l'œsophage : actualisation du Thésaurus National de Cancérologie

➔ **Christophe Mariette, Gérard Lledo et le groupe de travail du TNCD**

(✉) Christophe Mariette, MD, PhD, Professeur de chirurgie, Service de chirurgie digestive et générale, Hôpital Claude-Huriez, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, place de Verdun, 59037 Lille Cedex - Tél.: 03 20 44 44 07 - Fax: 03 20 44 43 85

E-mail : christophe.mariette@chru-lille.fr

Objectifs pédagogiques

- Quel est le bilan pré-thérapeutique ?
- Quelles sont les modalités et indications des traitements à visée curative ?
- Quelles sont les modalités des traitements palliatifs ?

Avertissement

Attention à ne pas confondre l'importance médicale d'une recommandation (traitement de référence par opposition aux alternatives) et le grade de recommandation (A, B ou C) qui est basé sur son évaluation scientifique factuelle. On peut donc avoir un traitement de référence avec un grade B ou C, alors qu'une alternative sera de grade A. L'exemple typique est celui de la chirurgie qui est le traitement de référence des tumeurs localisées mais qui, n'ayant jamais été comparé dans un essai randomisé à l'absence de traitement, sera classé en grade C. Un autre exemple est celui de la chimiothérapie et de radiochimiothérapie néoadjuvantes pour les carcinomes épidermoïdes résécables : le grade de recommandation est A pour ces deux traitements, car la preuve de leur efficacité est établie sur plusieurs méta-analyses d'essais randomisés, mais du fait de son intérêt clinique notamment sur la résécabilité et le taux de réponse histologique, la radiochimiothérapie néoadjuvante est le traitement de référence.

Épidémiologie

À l'échelle mondiale, le cancer de l'œsophage est au 9^e rang de fréquence parmi les sites de cancer et au 7^e rang par la mortalité. Le nombre de nouveaux cas en 2008 était voisin de 480 000 dont 400 000 chez l'homme et 80 000 chez la femme [1]. Le cancer épidermoïde de l'œsophage est surtout observé en Asie (Chine, Japon, Corée). L'adénocarcinome de l'œsophage, moins fréquent à l'échelle mondiale, est développé dans le bas œsophage sur une muqueuse en métaplasie glandulaire [2], avec cependant une incidence plus élevée chez les Caucasiens.

En France, le cancer de l'œsophage touche chaque année près de 4 300 personnes. En 2008, les valeurs respectives de l'incidence /100 000 du cancer de l'œsophage, de l'estomac et du côlon étaient de 3,9, 4,9 et 29,4 respectivement [1]. En France, le cancer de l'œsophage atteint surtout les hommes (sex ratio 2,75) pour lesquels il constitue la 4^e cause de mortalité par cancer, après les cancers du poumon, du côlon-rectum et de la prostate. Les trois quarts de ces tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes, liés à la consommation d'alcool et de tabac. Cependant, l'incidence des adénocarcinomes est en augmentation représentant en 2000 un quart des cas incidents [3]. Son étiologie est liée au reflux œsophagien, à l'excès alimentaire et aux calories d'origine animale, en particulier la viande et à l'insuffisance d'activité physique. Ces données expliquent la relation avec l'excès de poids et l'obésité [3]. Toutes ces caractéristiques expliquent que l'adénocarcinome est plus fréquent dans les pays riches et développés.

Le pronostic du cancer de l'œsophage est sombre du fait d'un diagnostic tardif et du terrain souvent défavorable : intoxication alcool-tabagique ancienne et/ou active, âge avancé, état général précaire avec, dans 12 à 17 % des cas un cancer ORL associé. Dans les registres européens, on note une amélioration significative avec le temps de la survie globale à 5 ans de 5 % dans les années 1978-1980 à 9 % dans les années 1987-1989. De 1991 à 2002 cependant, le pronostic global stagne à environ 10 % de survie à 5 ans [4].

Diagnostic

Il comporte une endoscopie œso-gastrique avec biopsies multiples (à répéter si négatives initialement) et mesure des distances par rapport aux arcades

dentaires. Pour les adénocarcinomes de la jonction, une rétrovision est indispensable. L'opérateur doit préciser la hauteur tumorale, le pourcentage de circonférence atteinte, l'existence éventuelle d'un endobrachyœsophage et sa limite supérieure et, si la lésion est franchissable avec un endoscope dont le diamètre est à préciser, la position de la tumeur par rapport à la jonction.

Une coloration vitale est recommandée pour mieux apprécier les limites tumorales et pour rechercher une deuxième localisation œsophagienne ou dans le cadre du dépistage chez des patients à risque (cancer ORL, endobrachyœsophage...).

Le recours à l'endoscopie de haute définition avec colorations électroniques est recommandé pour une détection précoce des cancers de l'œsophage superficiels [5].

Une recherche de la surexpression d'HER 2 est utile en cas d'adénocarcinome métastatique.

Bilan d'extension

Le délai entre la fin du bilan d'extension et la mise en œuvre du traitement doit être le plus court possible et ne devrait pas dépasser un mois.

Examens de première intention

- **Examen clinique complet** (notamment aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires).
- **Évaluation de l'état nutritionnel** et du pourcentage de perte de poids par rapport au poids antérieur au début des symptômes.
- **Recherche des pathologies associées** liées aux facteurs étiologiques (pulmonaires, ORL, hépatiques, cardiovasculaires...).
- **Scanner thoraco-abdominal-pelvien spiralé multibarettes** : sensible et spécifique pour le diagnostic (i) des adénopathies sus et sous-diaphragmatiques, (ii) d'atteinte des organes médiastinaux contigus (aorte, arbre trachéobronchique, plèvre, péricarde...) (iii) de métastases viscérales (hépatique et pulmonaire), (iv) permet une évaluation du diamètre tumoral transversal maximal et du stade ctTNM.
- **Échoendoscopie** : sauf en cas de tumeur non franchissable ou de

lésion métastatique. Elle doit préciser le stade usT, usN, le caractère franchissable en échoendoscopie, l'épaisseur tumorale, le nombre de ganglions envahis et la classification usTNM. Dans les stades classés usT1 ou T2, la biopsie des adénopathies suspectes est recommandée pour orienter les options thérapeutiques. Il n'y a aucune indication à dilater un cancer de l'œsophage dans l'optique de pratiquer une échoendoscopie car une tumeur non franchissable est le plus souvent le témoin d'une lésion localement avancée cT3N+, alors que ce geste fait courir un risque de perforation tumorale.

- **La pose d'une prothèse œsophagienne chez des patients opérables et résécables ne semble pas devoir être proposée** du fait des risques de microperforations tumorales et des difficultés chirurgicales qu'elle entraîne (accord d'experts).
- **Fibroscopie trachéo-bronchique** : systématique pour éliminer une extension muqueuse trachéo-bronchique pour les cancers des tiers supérieur ou moyen ou à la recherche d'une deuxième localisation primitive chez un patient fumeur. Elle n'est pas utile de façon systématique pour les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez un patient non-fumeur.
- **Examen ORL avec laryngoscopie indirecte**, à la recherche d'une paralysie récurrentielle ou d'un cancer ORL synchrone. Il n'est pas utile de façon systématique pour les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez un patient non-fumeur.
- **Tomographie à émission de positrons (TEP)** : elle a une plus grande précision diagnostique que l'association scanner-échoendoscopie pour la détection des métastases à distance dans des études maintenant anciennes [6]. Il semble néanmoins que son intérêt serait modéré si l'ensemble du bilan est réalisé sur une période de 15 jours sur des machines récentes et avec des médecins entraînés [7]. Elle doit cependant être réalisée lorsque ses résultats seront en mesure de modifier les propositions thérapeutiques, notamment dans les cas suivants :
 - doute sur une lésion secondaire au scanner thoraco-abdominal,
 - en cas de chirurgie programmée pour une tumeur avancée afin de ne pas méconnaître une contre-indication opératoire,

– en cas de tumeur limitée sans atteinte ganglionnaire en échoendoscopie et au scanner afin de ne pas méconnaître une adénopathie, faisant indiquer un traitement néoadjuvant.

Examens de seconde intention

- **Scintigraphie osseuse** en cas de signe d'appel.
- **Scanner cérébral** en cas de signes d'appel.
- **Transit œso-gastro-duodénal** : fréquemment demandé par les chirurgiens pour visualiser la tumeur, indispensable en cas de tumeur non franchissable en endoscopie. Il localise la tumeur, permet la mesure de la hauteur tumorale, note une désaxation signe pronostique péjoratif et apprécie la morphologie gastrique en vue d'une chirurgie.
- **Échographie sus-claviculaire et cervicale ± cytoponction échoguidée** : son intérêt peut se discuter au cas par cas, en cas de doute persistant sur l'existence d'une atteinte ganglionnaire pouvant modifier les propositions de traitement.
- **Les adénopathies cœliaques** étant considérées désormais comme régionales et non plus métastatiques, leur confirmation tumorale par cytoponction systématique sous échoendoscopie n'est plus licite.
- **Place de la TEP dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement néoadjuvant** :
 - sa valeur en tant que marqueur précoce de la réponse à un traitement par chimiothérapie néoadjuvante a été largement étudiée [8]. En l'absence de validation et de définition de seuil de SUV universel, le choix du traitement guidé par la TEP ne peut être recommandé à ce jour ;
 - de la même façon, la TEP n'est pas un examen pouvant définir à lui seul la réponse complète [9] ;
 - après radiochimiothérapie, l'intérêt de la TEP dans la prédiction de la réponse histologique est décevante [10] ;
 - en revanche, elle pourrait aider à identifier les patients à très bon pronostic après traitement néoadjuvant.
- **Laparoscopie ± échographie perlaparoscopique** : son apport n'est pas démontré pour l'ensemble des cancers de l'œsophage. Cet examen semble intéressant pour les adénocarcinomes localement avancés de

la jonction et du tiers inférieur de l'œsophage afin d'éliminer une maladie métastatique, notamment sous forme de carcinose.

Classifications

En préthérapeutique, la classification de référence est la classification échoendoscopique (usTNM) [11]. Elle doit être complétée par la classification tomodynamométrique de Wurtz, modifiée par Bosset *et al.* (ctTNM) [12, 13], notamment en cas de tumeur non franchissable en échoendoscopie et pour éliminer une maladie métastatique. Toute tumeur doit être classée en préthérapeutique en cTNM (clinical TNM) faisant ainsi la synthèse des données échoendoscopique et tomodynamométrique.

Chez les patients opérés, la référence est la classification pTNM de l'UICC (ou ypTNM après traitement néoadjuvant), avec comme nouveautés à retenir :

- les ganglions cervicaux et cœliaques ne sont plus considérés comme métastatiques ;
- le nombre de ganglions envahis intervient dans la classification pN ;
- les cancers de la jonction, quel que soit le type de Siewert, doivent être classifiés selon la classification pTNM des cancers de l'œsophage

La radicalité de la résection chirurgicale (R0, R1-2) est un facteur pronostique majeur. Une intervention ne doit être proposée qu'à visée curative avec analyse des marges verticales (supérieure et inférieure) et latérale (ou circonférentielle).

En plus du nombre de ganglions envahis, le ratio du nombre de ganglions envahis sur le nombre total de ganglions examinés présente également un intérêt pronostique.

Cas particulier des cancers superficiels (*in situ* ou T1)

La classification japonaise distingue parmi les cancers superficiels :

- les cancers **T1 muqueux** m1 = *in situ* ou dysplasie sévère en Europe ; m2 = microinvasif c'est-à-dire avec envahissement de la lamina propria ; m3 = les cancers envahissant la *muscularis mucosæ* ;
- les cancers **T1 sous-muqueux** sm1 : partie superficielle de la sous-muqueuse : 200 µm pour épider-

moïdes et 500 µm pour adénocarcinomes, sm2 : partie moyenne, sm3 : partie profonde de la sous-muqueuse.

On peut aussi retenir comme autre classification :

- **T1a** sans franchissement de la *muscularis mucosæ* : risque d'envahissement ganglionnaire < 4 % ;
- **T1b** avec franchissement de la *muscularis mucosæ* : risque d'envahissement ganglionnaire dans 30 à 60 % des cas.

Recherche d'une seconde localisation néoplasique épidémiologiquement associée

- Cancer ORL : examen ORL, pan-endoscopie ORL sous anesthésie générale.
- Cancer pulmonaire : fibroscopie trachéo-bronchique.

La recherche d'un cancer ORL ou trachéo-bronchique, indispensable en cas de carcinome épidermoïde, est conseillée chez les patients fumeurs présentant un adénocarcinome de l'œsophage.

Bilan de l'état général et des pathologies associées

Bilan préopératoire

- État nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie).
- Examen respiratoire (EFR, gazométrie).
- Examen cardio-vasculaire (palpation des pouls et recherche de souffles, ECG, échocardiographie et échodoppler artériel cervical) ± épreuve d'effort en cas de pathologie coronaire sous-jacente.
- Créatininémie et calcul de la clairance.
- Recherche de signes cliniques et biologique de cirrhose.
- Recherche de signes de neuropathie.
- État général (classification OMS, score ASA).
- Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique en préopératoire.

Si une chimiothérapie est envisagée

- Échocardiographie et consultation de cardiologie éventuelle pour le 5FU et le cisplatine (hyperhydratation).

Critères de non opérabilité et de non résécabilité

Critères de non opérabilité

Contre-indications relatives

- **L'âge de plus de 75 ans n'est plus une contre-indication.** Ce sont plutôt les comorbidités, en s'aidant au mieux de l'avis d'un oncogériatre chez les patients âgés, qui peuvent limiter les indications opératoires.
- OMS 2.
- Perte de poids > 15 % du poids de base, non récupéré après renutrition de qualité.
- Artériopathie sévère non corrigée (stade ≥ III).
- Cirrhose non décompensée sans traduction clinique ou biologique.

Contre-indications absolues

- Insuffisance respiratoire (VEMS < 1 000 ml/sec) si une thoracotomie est envisagée.
- Cirrhose décompensée ou avec présence de signes d'hypertension portale.
- Insuffisance rénale (créatininémie > 1,25 × N).
- Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive.
- OMS 3 et 4.
- Dénutrition > 20 % du poids du corps non récupérée après renutrition de qualité.

Critères de non résécabilité

- Tumeur T4 envahissant les structures médiastinales suivantes : arbre trachéo-bronchique, récurrent, aorte sur plus de 90° de sa circonférence, corps vertébral. **Les atteintes isolées de la plèvre ou du péricarde (T4) ne sont pas des contre-indications opératoires.**
- Tumeur de plus de 4 cm de diamètre développée dans le médiastin sus-carénaire. Les tumeurs de plus de 4 cm de diamètre du tiers inférieur de l'œsophage peuvent le plus souvent être réséquées du fait de la possibilité de l'extension de la résection aux organes de voisinage.

- Métastases viscérales.
- Les métastases ganglionnaires à distance ne sont pas des contre-indications opératoires dans la mesure où elles peuvent être réséquées lors d'un curage ganglionnaire complémentaire (sauf les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques qui restent métastatiques).

Indications thérapeutiques

Cancers superficiels (*in situ* ou T1- m1 ou m2)

Le traitement de référence est la mucosectomie endoscopique, si la lésion a un diamètre inférieur à 3 cm (après coloration vitale), non ulcérée, bien ou moyennement différenciée et si son caractère superficiel (m1 ou m2 pour un carcinome épidermoïde, m1, m2, m3 et sm1 pour un adénocarcinome). Lorsque la pièce de mucosectomie montre que la lésion est invasive (m3 ou sm1,2,3 pour un épidermoïde et sm2 ou sm3 pour un adénocarcinome) le risque d'extension ganglionnaire, évalué entre 10 % (m3) et 30-40 % (sm) impose une œsophagectomie chez les patients opérables ou une radiochimiothérapie chez les patients non opérables.

Si la mucosectomie est impossible, les **alternatives** sont, en fonction du terrain :

- œsophagectomie,
- radiochimiothérapie,
- radiothérapie,
- curiethérapie à haut débit de dose,
- autres techniques de destruction locale (photothérapie, laser, radiofréquence...).

Cancers invasifs

Tumeur *usT1 NO, usT2 NO*

Le traitement de référence est l'œsophagectomie [14]. En cas de découverte d'un envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire, une chimiothérapie adjuvante postopératoire chez un patient en bon état général, demandeur et informé, peut être proposée après discussion en RCP au cas par cas, du fait d'un niveau de preuve faible.

L'alternative, en cas de contre-indication ou de refus de la chirurgie est une radiochimiothérapie exclusive (grade A).

Tumeur *usT1 N1, usT2 N1, usT3NO*

Le traitement de référence est l'œsophagectomie, même si ce sous-groupe de tumeurs n'a pas fait l'objet d'évaluation spécifique [15]. Néanmoins, il faut savoir que :

- la survie des patients N+ étant moins bonne, une chimiothérapie préopératoire sans radiothérapie peut être recommandée pour les carcinomes épidermoïdes (accord d'expert) ;
- une chimiothérapie périopératoire est indiquée pour les adénocarcinomes du bas œsophage et de la jonction ;
- ces tumeurs étaient incluses en petit nombre dans l'essai CROSS qui a montré une supériorité de la radiochimiothérapie suivie de chirurgie sur la chirurgie seule [16], mais ces tumeurs évaluées dans l'essai FFCD 9901 dédié aux petites tumeurs qui lui ne retrouvait aucun bénéfice à la radiochimiothérapie néoadjuvante avec une mortalité postopératoire augmentée [17].

Les alternatives sont, en cas de contre-indication ou de refus de la chirurgie, une radiochimiothérapie exclusive (grade A).

Tumeur *T3 N1, T4 NO-N1*

Le traitement de référence comporte plusieurs options. Il est à différencier en fonction du type histologique.

Carcinome épidermoïde :

- soit radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre spécialisé (grade A) [18] ;
- soit radiochimiothérapie exclusive, type « Herskovic » [19] ou à base de FOLFOX [20], sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) (grade A). Chez les patients ayant une persistance tumorale prouvée après la fin de la radiochimiothérapie ou présentant une récurrence précoce après une réponse apparemment complète, une chirurgie de rattrapage est indiquée, (accord d'experts), dans un centre spécialisé.

Adénocarcinome :

- soit chirurgie précédée de chimiothérapie (2 cures de 5FU-cisplatine) (grade A) ;
- soit chirurgie encadrée d'une chimiothérapie périopératoire pour les adénocarcinomes de la jonction (grade B) ;

- soit chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie classique à base de 5FU ou selon l'association Paclitaxel-Carboplatine-irradiation (41Gy) de l'essai CROSS [16] (grade A).

L'alternative pour les adénocarcinomes chez les patients à haut risque opératoire est une radiochimiothérapie exclusive, avec les mêmes précautions que décrites ci-dessus pour le carcinome épidermoïde.

Cas particulier de la réponse morphologique complète après traitement néoadjuvant

Dans tous les cas, la réponse morphologique complète doit être affirmée sur plusieurs examens concordants avec au moins une fibroscopie avec multiples biopsies et un scanner thoraco-abdominal.

Si la réponse morphologique complète est observée après chimiothérapie seule, la chirurgie doit être systématiquement proposée car le taux de réponse histologique complète est de seulement 8 % en moyenne.

Si la réponse morphologique complète est observée après radiochimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie doit être proposée chez un patient opérable dans un centre expert, une étude contrôlée non randomisée très récente suggérant une amélioration de la survie globale par diminution du risque de récurrence régionale et du staging tumoral toujours sous optimal par les moyens d'imagerie moderne, y compris la TEP pour évaluer la réponse tumorale, *a fortiori* complète [21].

Cancers de l'œsophage cervical

Il n'existe pas de traitement de référence, néanmoins une radiochimiothérapie concomitante exclusive est généralement proposée en première intention, *a fortiori* lorsqu'une pharyngolaryngectomie totale serait nécessaire. La résection est à proposer dans un centre expert en cas de persistance tumorale résécable (accord d'experts).

Cancers inopérables non métastatiques

En l'absence d'envahissement trachéo-bronchique muqueux

Le traitement de référence est la radiochimiothérapie exclusive (grade A): RT

50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr, 25 fr) avec chimiothérapie :

- soit Schéma « Herskovic » 5FU 1000 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J4 et CDDP 75 mg/m² à J1 ou J2. 4 cures aux semaines 1, 5, 8, 11 [19] ou aux semaines 1, 5, 9, 12, du fait de la toxicité hématologique observée dans l'essai RTOG 85-01 [22] ;
- soit FOLFOX 4 [20].

Les alternatives sont :

- un schéma LV5FU-CDDP ou FOLFOX en remplacement du 5FU-Cisplatine classique ;
- une radiothérapie seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie ;
- inclusion dans l'essai de phase II Concorde (Coordonnateur G Créhange) évaluant l'escalade de doses de radiothérapie : randomisation Folfox IV, 6 cycles, 40 Gy, boost 10 Gy vs. idem mais boost 26 Gy.

En présence d'un envahissement trachéo-bronchique muqueux, sans fistule

Il n'existe pas de traitement de référence, **les alternatives** sont :

- chimiothérapie première, suivie de radiochimiothérapie surtout en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique (accord d'experts) avec fractionnement normal (1,8 à 2 Gy) ;
- traitement endoscopique (de l'obstruction œsophagienne ou trachéo-bronchique) exclusif (accord d'experts).

En cas de fistule trachéo-bronchique

Le traitement de référence est la pose d'une prothèse œsophagienne expansive couverte plus ou moins prothèse trachéo-bronchique si l'envahissement trachéal est très obstructif (accord d'experts).

Les alternatives sont (i) la pose d'une sonde de jéjunostomie, préférable à la gastrostomie du fait du risque de reflux gastro-œsophagien, (ii) l'alimentation parentérale (comme solution d'attente) et (iii) les soins de support si une prothèse est impossible à poser ou inefficace (accord d'experts).

Cancer métastatique

Il convient de garder à l'esprit que l'objectif principal est de privilégier la qualité de vie dans cette situation.

En cas d'état général conservé (OMS 0, 1 ou 2), il n'y a pas de référence, mais des alternatives (accord d'experts) :

- En cas de dysphagie importante :
 - chimiothérapie et traitement endoscopique de la dysphagie avec en cas d'amélioration durable, discussion d'une irradiation,
 - traitement endoscopique de la dysphagie.
- En cas de dysphagie peu marquée :
 - chimiothérapie, associée à la radiothérapie et si la dysphagie s'aggrave, traitement symptomatique.

En effet, le bénéfice de survie de la chimiothérapie par rapport aux soins palliatifs exclusif n'est pas validé par des essais randomisés. Son utilisation est cependant recommandée chez les sujets en bon état général, informés, en évaluant régulièrement tolérance et efficacité (accord d'experts). Les protocoles utilisés couramment sont le 5FU-cisplatine le LV5FU2-cisplatine ou le FOLFOX. En cas d'échec de ce traitement (progression ou toxicité) aucun autre schéma n'est reconnu. Ont fait l'objet d'essais de phase II en première ligne, FUFol-gemcitabine, mitomycine C-CPT11, navelbine, et en deuxième ligne, LV5FU2-CPT11.

Un essai de phase II (E-Dis, coordonnateur A Adenis) évalue dans les carcinomes épidermoïdes métastatiques, après une chimiothérapie d'induction de 8 semaines et en cas de non progression, une poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression *versus* soins de support.

En cas d'état général altéré (OMS 3 ou 4), le traitement de référence est la prise en charge endoscopique de la dysphagie à visée palliative avec soins de support (accord d'experts).

Surveillance

Après traitement curatif

- En cas de chirurgie : tous les 6 mois pendant 5 ans avec examen clinique et scanner thoraco-abdominal. Examen ORL annuel pour les cancers épidermoïdes à la recherche d'une lésion métachrone et fibroscopie digestive à 2 ans. Pas de fibroscopie bronchique systématique.
- En cas de traitement de radiochimiothérapie exclusive à visée curative avec réponse complète chez un patient non opéré: examen clinique par 4 mois avec fibroscopie et scanner thoraco-abdominal pendant 1 an, puis même surveillance tous

les 6 mois l'année suivante. Après 24 mois, on revient aux modalités de surveillance habituelles.

- TEP pour confirmer une image douteuse sur les imageries précédentes.
- Scintigraphie osseuse, imagerie cérébrale en fonction des signes cliniques d'appel.
- Une aide au sevrage d'alcool et de tabac doit être proposée.
- Un soutien psychologique en cours et au décours du traitement doivent être proposés.

Après traitement palliatif

Examen clinique et examens complémentaires orientés par les symptômes.

Traitement des récurrences

Récidive loco-régionale

Il n'existe pas de traitement de référence, mais **des alternatives** à discuter en fonction de l'extension de la récurrence et de l'état général du patient (accords d'experts) :

- après œsophagectomie, on peut discuter une radiochimiothérapie ou une radiothérapie seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie ;
- après radiochimiothérapie exclusive, peuvent être discutés, (i) de première intention une œsophagectomie de rattrapage dans un centre expert, à défaut (ii) un traitement endoscopique de la dysphagie ou une endocuriethérapie, (iii) une chimiothérapie.

Récidive métastatique

En cas d'état général conservé (OMS 0, 1 ou 2), il n'y a pas de référence, mais des alternatives (accord d'experts) :

- une chimiothérapie est recommandée, le nombre de lignes dépendant de l'état général et de la volonté de soin du patient, ainsi que des possibilités raisonnables de réponse ;
- un traitement symptomatique.

En cas d'état général altéré (OMS 3 ou 4), le **traitement de référence** est le traitement symptomatique.

Méthodes

Prise en charge nutritionnelle

Elle représente un élément fondamental tout au long de la prise en charge

des cancers de l'œsophage. En effet la dénutrition est un facteur pronostic péjoratif et conditionne la réponse au traitement radiochimiothérapique et la survie [23]. En cas de dénutrition (perte de poids $\geq 10\%$), un support nutritionnel entéral est recommandé, notamment dans une optique chirurgicale [24]. Il est à noter que la pose d'une gastrostomie percutanée sous endoscopie ou radiologique ne contre-indique pas l'utilisation de l'estomac pour la reconstruction, dans des centres entraînés et en prenant soin de ne pas blesser les vaisseaux gastroépiplœiques droits [25].

Chirurgie

Suite à la publication des recommandations de la SFGD et l'ACHBT [26], le **traitement chirurgical de référence** est l'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal) et médiastinectomie postérieure monobloc (technique de Lewis Santy) pour les tumeurs des tiers moyens et inférieurs. Un curage deux champs étendu aux ganglions du thorax supérieur est probablement utile mais avec un niveau de preuve plus faible. L'utilité du curage cervical bilatéral des compartiments externes n'est pas démontrée pour les cancers sous-carénaires. Il doit par contre être réalisé pour les cancers thoracique supérieur et cervical et/ou en cas d'envahissement suspecté sur les examens préopératoires quelle que soit la localisation du cancer œsophagien. Le pronostic étant directement corrélé au nombre de ganglions analysés, il est désormais recommandé de prélever au moins 23 ganglions (abdomen et thorax). En termes de reconstruction, la plastie gastrique est la plastie de référence.

Les techniques chirurgicales alternatives sont :

- Œsophagectomie sans thoracotomie : en cas de contre-indication (notamment respiratoire) à la thoracotomie ou chez les patients porteurs d'un adénocarcinome de la jonction de type II de Siewert. Dans tous les cas il est nécessaire de faire un curage médiastinal inférieur en bloc par voie transhiatale.
- Œsophagectomie totale avec pharyngo-laryngectomie totale circulaire, toujours réalisée dans un centre expert, pour les lésions atteignant la bouche œsophagienne, quand la radiochimiothérapie ne

peut être proposée ou en situation de rattrapage après persistance tumorale en fin de radio-chimiothérapie (accord d'experts).

Radiothérapie

- Lorsque la radiochimiothérapie est faite à visée curative, la radiothérapie étalée avec fractionnement classique, plus efficace, doit être préférée à la radiothérapie en split course (grade B).
- **En cas de radiochimiothérapie néoadjuvante**, soit le schéma classique par 5FU-Cisplatine et radiothérapie 45 Gy, dans lequel le 5FU-Cisplatine peut être remplacé par un schéma Folfox 4 par extension des résultats de l'essai randomisé dans les formes avancées [20], soit association de Paclitaxel-Carboplatine-irradiation (41Gy) de l'essai CROSS [16].
- **En cas de radiochimiothérapie concomitante à visée exclusive**, la dose de radiothérapie doit être limitée à 50 Gy. Une dose plus élevée ne paraît pas améliorer le contrôle local ni la survie (grade B). L'essai de phase II Concorde en cours évalue l'intérêt d'une escalade de doses.
- Elle doit être délivrée avec un accélérateur linéaire, selon une technique conformationnelle sur étude scanographique dosimétrique, chaque champ étant traité chaque jour.
- La délivrance de la radiothérapie en mode IMRT est de plus en plus utilisée et appelée à se développer.
- Un envahissement de la muqueuse trachéo-bronchique n'est pas une contre-indication absolue à la radiothérapie ou à la radiochimiothérapie, dans la mesure où le risque de fistule œso-trachéale existe spontanément et que celle-ci peut être contrôlée par la mise en place d'une endoprothèse (accord d'experts).
- La radiothérapie exclusive ne peut être une alternative à la radiochimiothérapie qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie concomitante (accord d'experts).
- La radiochimiothérapie avec irradiation en split course (type 2 séries de 20 Gy en 5F ou 3 séries de 15 Gy en 5F) ne peut être utilisée qu'en situation palliative, notamment chez les patients métastatiques (grade B).

Chimiothérapie

La référence était jusqu'à peu le schéma d'Herskovic par 5FU et CDDP [19]. Cependant, en situation avancée non métastatique avec une indication de radiochimiothérapique exclusive, le schéma FOLFOX 4 en association à la radiothérapie s'est montré aussi efficace et moins toxique que le schéma standard par 5FU et cisplatine de type Herskovic dans une étude de phase III randomisée [20]. Ce schéma peut être considéré dès lors comme un nouveau standard.

En situation palliative, aucun essai randomisé n'a cherché à établir la supériorité de la chimiothérapie sur le traitement symptomatique. Pour les carcinomes épidermoïdes, les traitements de référence sont le 5FU-Cisplatine et le Folfox 4 avec un faible niveau de preuve. Les alternatives sont LV5FU2 – Cisplatine, Navelbine \pm Cisplatine. Dans l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, la chimiothérapie palliative est souvent la même que celle utilisée dans l'adénocarcinome de l'estomac, et le niveau de preuve est bon avec de nombreuses phases III randomisées évaluant de nouvelles molécules. En dehors des schémas habituels de 5FU-sels de platine, on utilise volontiers en première ligne des trichimiothérapies (ECX ou TCF) ou une bichimiothérapie par 5FU-CDDP combinée à du trastuzumab dans les tumeurs HER2+. Une deuxième ligne par LV5FU2-CPT11 peut être proposée chez des patients en bon état général, demandeurs et informés.

Synthèse

Les éléments essentiels à retenir, et notamment ce qui a changé par rapport à la dernière version du TNCD, sont les suivants :

- les adénopathies cervicales et coeliaques ne sont plus considérées comme des localisations métastatiques. Ces cancers doivent donc être traités à visée curative, y compris pour les candidats à une chirurgie ;
- dans les cancers de l'œsophage de stade I ou II, la radiochimiothérapie néoadjuvante n'offre pas de bénéfice de survie et augmente la mortalité postopératoire par rapport à la chirurgie seule ;
- dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés de l'œsophage (T3/T4 N0/N+), la radiochimiothéra-

pie néoadjuvante est supérieure à la chimiothérapie néoadjuvante sur le contrôle locorégional de la maladie et la survie ;

- dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés de l'œsophage (T3/T4 N0/N+), la radiochimiothérapie exclusive et la radiochimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie sont deux traitements de référence, à discuter en fonction de l'expertise du centre, la chirurgie offrant un meilleur contrôle locorégional de la maladie ;
- l'association Paclitaxel-Carboplatine-radiothérapie semble être une alternative très intéressante à l'association classique 5-Fluorouracile-Cisplatine-radiothérapie, à confirmer sur une population française tout venant ;
- la TEP n'a pas de place dans l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie ;
- l'œsophagectomie transthoracique avec curage deux champs, abdominal et thoracique, emportant au moins 23 ganglions est le traitement chirurgical de référence ;
- en cas de chirurgie, seule une résection R0 doit être envisagée ;
- l'âge supérieur à 75 ans n'est plus une contre-indication à une œsophagectomie chez les patients jugés opérables ;
- le support nutritionnel, de préférence entéral, est un élément essentiel de la prise en charge.

Remerciements au groupe de travail œsophage du TNCD : Christophe Mariette (Lille), Gérard Lledo (Lyon), Jean-Luc Raoul (Marseille), Philippe Maingon (Dijon), Laetitia Dahan et Jean-François Seitz (Marseille), Bruno Landi (Paris) Jean-Pierre Triboulet (Lille), René Lambert (Lyon), Thierry Conroy (Nancy) et Jean-François Bosset (Besançon).

Références

(Sont surlignées en gras les références indispensables)

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. IARC Lyon; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction, Paris, France. *Endoscopy* 2005; 37:879-920.
3. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008;57:173-80.
4. Bossard N, Bouvier AM, Binquet C, et al. Management and prognosis of esophageal cancer: has progress been made? *Eur J Cancer* 2006;42:228-33.
5. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1566-72.
6. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PMM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-12.
7. van Westreenen HL, Westerterp M, Sloof GW, et al. Limited additional value of positron emission tomography in staging oesophageal cancer. *Br J Surg* 2007;94:1515-20.
8. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8: 797-805.
9. Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;250: 888-94.
10. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemo-radiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2013;258:66-76.
11. Tio TL, Coene PP, Den Hartog Jager FCA, Tytgat GNJ. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterol* 1990;37:376-81.
12. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-7.
13. Wurtz A, Chastenot P. Carcinome épidermoïde de l'œsophage thoracique: quelle classification tomodensitométrique? *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:921-5.
14. **Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol* 2011;12:296-305. Review**
15. **Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol* 2007;8:545-53. Review**
16. **van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschoot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.**
17. Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2010;28(15s). Suppl;abstr 4005.
18. **Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12: 681-92.**
19. 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.
20. **Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer: Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial. *J Clin Oncol* 2012 (suppl; abstr LBA4003).**
21. **Piessen G, Messenger M, Mirabel X, Briez N, Robb WB, Adenis A, Mariette C. Is There a Role for Surgery for Patients with a Complete Clinical Response after Chemoradiation for Esophageal Cancer? An Intention-to-Treat Case-Control Study. *Ann Surg* 2013;258:793-800.**
22. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, 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. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
23. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, et al. Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterology* 2007;102:255-63.
24. Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in Esophageal and Gastric Cancer Patients: What is the Role for Nutrition Support in your Daily Practice? *Ann Surg Oncol* 2012;19:2128-34.
25. Tessier W, Piessen G, Briez N, Boschetto A, Sergent G, Mariette C. Percutaneous radiological gastrostomy in esophageal cancer patients: a feasible and safe access for nutritional support during multimodal therapy. *Surg Endosc* 2013;27:633-41.
26. Slim K, Blay JY, Brouquet A, et al. Digestive oncology: surgical practices. *J Chir (Paris)* 2009;146 Suppl 2:S11-80.

LES CINQ POINTS FORTS

Dans le bilan initial, la TEP n'est à réaliser que lorsque ses résultats seront en mesure de modifier les propositions thérapeutiques, notamment en cas de :

- doute sur une lésion secondaire au scanner thoraco-abdominal ;
- chirurgie programmée ;
- tumeur limitée sans atteinte ganglionnaire en échocystoscopie et au scanner.

Les adénopathies cœliaques sont considérées désormais comme régionales et non plus métastatiques ; elles ne sont plus une contre-indication à une prise en charge à visée curative.

La TEP ne présente pas d'intérêt dans l'évaluation de la réponse tumorale après radiochimiothérapie et *a fortiori* pour prédire la réponse tumorale complète.

Pour les carcinomes épidermoïdes localement avancés résécables sous-carénaires, la radiochimiothérapie suivie de chirurgie et la radiochimiothérapie exclusive sont deux traitements de référence possibles. La chirurgie permet un meilleur contrôle loco-régional.

La chirurgie doit être proposée dans l'adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique chez un patient opérable avec une tumeur résécable le plus souvent après un traitement néoadjuvant par chirurgie ou radiochimiothérapie.

Questions à choix unique

Question 1

Dans le traitement de l'adénocarcinome de l'œsophage résécable chez un patient opérable, quelle est la bonne réponse ?

- A. Le support nutritionnel a peu d'intérêt
- B. Le traitement néoadjuvant à proposer est toujours une chimiothérapie
- C. Le traitement néoadjuvant à proposer est toujours une radiochimiothérapie
- D. Le traitement de référence est la radiochimiothérapie exclusive
- E. La chirurgie doit être un élément de la séquence thérapeutique

Question 2

Dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage sous carénaire résécable chez un patient opérable, quelle est la bonne réponse ?

- A. La radiochimiothérapie exclusive est le traitement de référence
- B. La chimiothérapie néoadjuvante est plus efficace que la radiochimiothérapie néoadjuvante dans les formes localement avancées
- C. La réponse morphologique complète est synonyme de guérison
- D. Une adénopathie cœliaque est une contre-indication opératoire
- E. La radiochimiothérapie suivie de chirurgie donne un meilleur contrôle loco-régional que la radiochimiothérapie exclusive

Question 3

À propos de la tomographie à émission de positrons, quelle est la réponse exacte ?

- A. Elle doit être systématiquement proposée lors du bilan initial de la maladie
- B. Elle est l'examen le plus fiable pour prédire la réponse histologique complète après traitement néoadjuvant
- C. Elle n'a aucun intérêt dans la prédiction de la réponse après radiochimiothérapie néoadjuvante
- D. Elle n'a aucun intérêt dans la prédiction de la réponse après chimiothérapie néoadjuvante
- E. Une image à distance en TEP fait récuser le patient pour un traitement curatif, même si elle n'est pas retrouvée au scanner