

Cancer de l'œsophage : radio-chimiothérapie et/ou chirurgie

Introduction


En France, l'incidence du cancer de l'œsophage est de 5 000 nouveaux cas par an [1]. Le carcinome épidermoïde reste majoritaire même si, comme dans les autres pays occidentaux, le nombre d'adénocarcinome augmente régulièrement [1]. Ces deux types histologiques correspondent à des facteurs de risque différents. Le carcinome épidermoïde est fortement lié à une consommation d'alcool et de tabac et l'adénocarcinome est principalement lié au reflux gastro-œsophagien et à l'obésité [2]. Par leur retentissement sur les fonctions vitales, cardiaque, respiratoire, hépatique et rénale, les co-morbidités, liées aux facteurs de risque, jouent un rôle dans la gravité du cancer de l'œsophage. L'évaluation de ces fonctions vitales est un élément important du bilan.

Le pronostic est également corrélé au stade de la classification TNM de

l'UICC. Les deux événements principaux sont la présence d'un envahissement ganglionnaire régional et/ou de métastases (Tableau I). Il faut rappeler que pour les cancers de l'œsophage thoracique, la présence d'un envahissement ganglionnaire coeliaque ou sus claviculaire a la signification pronostique d'une métastase, c'est la raison pour laquelle elle est classée M1a.

Les examens du bilan pré-thérapeutique ont pour but de définir le stade de la maladie. En effet, les traitements à but curatif ne peuvent être proposés qu'aux patients présentant une maladie loco-régionale (< stade IV) et dont l'état physiologique permet d'envisager la réalisation du traitement sans risque vital majeur.

Le traitement du cancer de l'œsophage évolue avec les techniques. Il s'agit, dans cet article, de présenter les possibilités thérapeutiques pour les patients a priori opérables sur des cri-



P. MICHEL
(Rouen)

tères d'état général et d'extension tumorale (< stade IV) mais dont la tumeur n'est pas accessible à un traitement local (> ou = T1sm). Le traitement de référence est historiquement la résection chirurgicale de la tumeur. Dans les stades les plus avancés (IIB, III) les résultats décevants de la chirurgie seule ont nécessité le développement de traitements complémentaires par radiothérapie et/ou chimiothérapie. Les résultats de l'association radio-chimiothérapie amènent dans certaines circonstances à remettre en cause la référence historique représentée par la résection chirurgicale.

De quels résultats d'examens doit-on disposer pour faire le bon choix thérapeutique ?

La première étape est l'évaluation de l'état physiologique du patient

Le poids. Il s'agit d'un paramètre simple essentiel à la poursuite des explorations. Dans une série de 356 patients opérés, les trois facteurs prédictifs indépendants du pronostic étaient le stade TNM (p = 0,0008), le taux de CRP (p = 0,0285) et la perte de poids (p = 0,0165) [3]. Ce paramètre est uti-

TABLEAU I
CLASSIFICATION TNM 2002

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2/T3	N0	M0
IIB	T1/T2	N1	M0
III	T3	N1	M0
IV	Tous T	Tous N	M1
IVA	Tous T	Tous N	M1a (adénopathie)
IVB	Tous T	Tous N	M1b (à distance)

Tirés à part : Pierre Michel, Hôpital Charles Nicolle, Service de gastroentérologie, 1, rue de Germont, 67031 Rouen Cedex.

lisé avec des seuils variables mais une valeur de 10 à 15 % de perte de poids représente souvent une contre indication à une intervention chirurgicale.

Les grandes fonctions vitales. Peu d'études ont évalué le risque opératoire. L'équipe de Siewert a étudié sur une série rétrospective de 432 patients traités par chirurgie, les facteurs de risques liés au terrain : alcoolisme, tabagisme, fonction respiratoire (exploration fonctionnelle respiratoire : EFR), fonction hépatique (albumine, taux de prothrombine, breath test à l'amidopyrine, présence d'une cirrhose), fonction rénale (clearance de la créatinine), fonction cardiaque (ECG, avis cardiologique), présence d'un diabète, état général (index de Karnofsky) et perte de poids. La mortalité post-opératoire était de 10 % sur cette série rétrospective. Quatre paramètres indépendants en analyse multiparamétrique étaient significativement prédictifs du décès post-opératoire : L'index de Karnofsky < 80 %, le test à l'amidopyrine < 0,4, la capacité vitale à l'EFR < 90 % et la PaO₂ < 70 mmHg [4]. L'analyse a permis d'établir un score répartissant les patients en trois groupes de risque (Tableau II). Ce score a été étudié prospectivement sur 121 patients. La mortalité post-opératoire a été de 2 %, 5 % et 25 % chez les patients classés à risque faible, moyen et élevé. Depuis, l'application systématique de ces critères de sélection préopératoire a permis de constater, dans cette équipe, une mortalité post-opératoire inférieure à 2 %. Cette diminution de la mortalité post-opératoire a été obtenue par une sélection plus stricte des patients, diminuant de 16 % le nombre des patients considérés comme opérables. Il faut cependant noter qu'en l'absence de validation multicentrique, cette étude ne peut donner qu'une indication du type de sélection préopératoire à réaliser. Un travail complémentaire de la même équipe montre que les patients traités pour un carcinome épidermoïde ont significativement plus de facteurs de risque opératoire que les patients traités pour un adénocarcinome [5]. Les fonctions vitales doivent également être évaluées dans la perspective d'un traitement par chimiothérapie en particulier la fonction rénale pour l'utili-

TABLEAU II [4]

Fonction pulmonaire : 1 normale 2 compromise 3 insuffisance sévère	CV > 90 % et PaO ₂ > 70 mmHg CV < 90 % ou PaO ₂ < 70 mmHg CV < 90 % et PaO ₂ < 70 mmHg
Fonction hépatique : 1 normale 2 compromise 3 insuffisance sévère	ABT > 0,4 ABT < 0,4, pas de cirrhose Cirrhose
Fonction cardiaque 1 normale 2 compromise 3 insuffisance sévère	Estimation par cardiologue
Etat général 1 normale 2 compromise 3 insuffisance sévère	Indice de Karnofsky > 80 % et bonne coopération < 80 % ou mauvaise coopération < 80 % et mauvaise coopération

CV capacité vitale à l'EFR, ABT breath test à l'amidopyrine.

Score = Etat général × 4 + Fonction cardiaque × 3 + Fonction hépatique × 2 + fonction respiratoire × 2.
11 à 15 points = risque faible ; 16-21 points = risque moyen ; > 21 points = risque élevé.

sation des sels de platine, la fonction cardiaque pour l'utilisation du 5 fluorouracile mais également l'état général par l'index de l'OMS ou de Karnofsky [6].

Si l'état physiologique permet d'envisager un traitement carcinologique, alors le bilan d'extension de la maladie est justifié. Ce bilan sera au mieux adapté aux possibilités thérapeutiques envisagées.

Le bilan d'extension de la maladie

Le bilan d'extension a pour objectif de rechercher les critères de non opérabilité. Ces critères sont l'existence de métastases ganglionnaires (M1a) sus claviculaire et/ou cœliaque pour les cancers de l'œsophage thoracique, de métastases viscérales ou ganglionnaires à distance (M1b), mais également l'envahissement d'un organe de voisinage (T4).

– **L'endoscopie avec biopsie** qui a affirmé le diagnostic permet également de préciser la hauteur de la lésion, son caractère sténosant, franchissable ou non. Pour la détermination des lésions T3, les simples données endoscopiques, hauteur > 5 cm, sténose infranchissable, ont des valeurs prédictives positive et négative de 89 et 92 % [7].

– **Tomodensitométrie thoracique et abdominale (TDM).** La réalisation de cet examen permet la détection d'une extension métastatique à distance, il est recommandé en première intention

[2]. Dans cette indication, les données récentes concernant la tomographie à émission de positron peuvent modifier la place du TDM dans le bilan d'extension (cf infra).

– **Bronchoscopie** à la recherche d'un envahissement trachéo-bronchique pour les tumeurs situées à moins de 30 cm des arcades dentaires est indispensable. Cette extension à un organe de voisinage définit le stade T4 et contre indique une exérèse chirurgicale.

– **L'échographie des creux sus claviculaires** avec ponction des adénopathies supérieure à 5 mm est plus performante que l'examen clinique pour la détection des métastases ganglionnaires [8-10]. La valeur prédictive positive est équivalente à celle de la TDM respectivement 85 % et 88 % [8]. La sensibilité de la technique est de 68 % et sa spécificité de 97 %. L'échographie avec ponction modifie le stade de la maladie dans 14 % des cas d'une série 50 patients explorés pour un carcinome épidermoïde de l'œsophage thoracique, passant d'un stade II-III à un stade IV [9].

– **L'échoendoscopie (EE)** a montré sa supériorité par rapport à la tomodesitométrie pour les déterminations de l'envahissement tumorale en profondeur (T) et de l'atteinte ganglionnaire (N) [11]. Pour la définition du stade ganglionnaire l'EE classe correctement 75 % des patients (NO/1). En effet, les critères de malignité (taille > 1 cm, hypoéchogénéité, homogénéité, aspect

rond bien limité) sont réunis dans seulement 20 à 40 % des adénopathies tumorales [12]. Le nombre de ganglions envahis est un facteur pronostique important ; cependant, il n'a pas actuellement d'impact démontré sur la décision thérapeutique [13].

– L'EE avec ponction est d'introduction récente, elle a montré sa supériorité par rapport à l'EE standard avec 93 % *versus* 70 % de diagnostic exact des adénopathies métastatiques médiastinales [14]. Dans une série de 125 patients, La tomодensitométrie hélicoïdale, l'EE standard et avec ponction ont été comparées pour le diagnostic des métastases ganglionnaires médiastinales. L'EE avec ponction a été significativement supérieure à la tomодensitométrie hélicoïdale et à l'EE standard avec respectivement 87 %, 51 % et 74 % de diagnostic exact [15]. Actuellement, la définition du statut ganglionnaire cœliaque est une étape importante du bilan préthérapeutique. Elle permet de séparer les patients avec une maladie loco-régionale (stade II ou III) de ceux présentant une maladie métastatique (stade IV M1a). Pour la détermination du statut ganglionnaire cœliaque, l'EE avec ponction est supérieure à la tomодensitométrie et à l'EE standard [16-18]. Le diagnostic est considéré comme exact dans 98 % et 81 % des cas avec respectivement l'EE + ponction et l'EE standard [18]. Dans cette série, l'envahissement cœliaque était corrélé au stade tumoral, 87 % des patients avec un envahissement ganglionnaire cœliaque avaient une tumeur T3 ou T4. De même, 67 % des patients avec une tumeur T3 avaient un envahissement ganglionnaire cœliaque. Ces données récentes confirment les travaux japonais, réalisés sur pièce opératoire, sur la corrélation entre le stade T et l'extension ganglionnaire du cancer de l'œsophage [19, 20]. Le bénéfice apporté par l'EE + ponction a été évalué dans une étude de minimisation des coûts [21]. Dans ce travail de modélisation, la question posée était celle de la stratégie la plus coût-efficace après un examen tomодensitométrique ne montrant pas de métastase d'un cancer de l'œsophage. La réalisation d'une EE avec ponction, en cas de suspicion de métastase ganglionnaire cœliaque, semble coût-

efficace par rapport à une chirurgie systématique, si le risque d'envahissement ganglionnaire cœliaque est supérieur à 16 %. Ces données récentes sur l'EE + ponction proviennent de centres spécialisés et la reproductibilité de la méthode n'a pas été évaluée par une large étude multicentrique.

Dans toutes ces études, la recherche d'une adénopathie cœliaque avait pour objectif de sélectionner les patients pour un traitement chirurgical. En cas d'adénopathie métastatique, les patients étaient traités par radiochimiothérapie exclusive.

– Les performances de la tomographie à émission de positron (PET) au ¹⁸fluorodeoxyglucose (FDG) ont été évaluées dans le bilan préthérapeutique du cancer de l'œsophage. Une seule série comporte plus de 50 patients [22-28]. Toutes les études sauf celle de Wren et coll. montrent une spécificité du PET-FDG de l'ordre de 90 %, supérieure à celle de la tomодensitométrie pour la détection des adénopathies régionales et des métastases. Deux publications montrent que la prédiction de résecabilité (ou de présence de métastases) est de 88 et 82 % pour le PET-FDG *versus* 65 et 64 % pour la tomодensitométrie [26, 28]. Dans le bilan préthérapeutique du cancer de l'œsophage, le PET-FDG est l'examen le plus sensible pour détecter les métastases. Son utilité a été évaluée dans une analyse de décision [29]. Dans ce travail, plusieurs stratégies utilisant la tomодensitométrie, l'EE + ponction, le PET-FDG et la thoracoscopie + laparoscopie ont été modélisées. La stratégie la plus coût-efficace était l'association TDM et EE + ponction. La seule stratégie plus efficace que l'association TDM-EE + ponction était le PET-FDG et l'EE + ponction ; cependant le coût marginal par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie était évalué à 60 544 \$ [29].

La recherche d'une seconde localisation pour les carcinomes épidermoïdes

par la réalisation d'un examen ORL et d'une bronchoscopie (FFCD). Le risque de cancer synchrone est estimé sur des données anciennes entre 6 et 23 % [30].

A l'issue de ces examens, plus de 50 % des patients ont une maladie métastatique ou non résecable. Parmi les patients opérables 13 à 20 % ont une maladie stade I, 14 à 27 % une maladie stade IIA, 7 à 16 % une maladie stade IIB et 40 à 54 % une maladie stade III [2].

Quel type de traitement peut-on proposer ? et sur quels éléments validés peut-on guider ce choix ?

La référence historique chirurgicale pour les tumeurs de stade I ou IIA (N0) ? OUI

Le résultat du traitement chirurgical dépend essentiellement de la présence d'un envahissement ganglionnaire. Les études japonaises ont montré l'impact de l'envahissement ganglionnaire avec une survie à 5 ans supérieure à 50 % en cas de statut N0 et inférieure à 40 % en cas de N+ après résection chirurgicale seule [3, 19, 20, 31]. Ces données sont confirmées dans la revue récente de la littérature de Enzinger et Mayer avec respectivement 10 à 30 % et 30 à 40 % de taux de survie à 5 ans pour les groupes N+ et N0 [2]. En France, l'équipe lilloise a également montré que la présence d'adénopathie au TDM préopératoire était un facteur pronostique avec 11 % *versus* 30 % de survie à 5 ans après résection chirurgicale pour les groupes N+ et N0 [32]. Ces résultats concordants sont en faveur de l'indication d'un traitement par résection chirurgicale seule chez les patients à risque opératoire faible porteurs d'un cancer de l'œsophage stade I ou IIA. Il faut néanmoins remarquer que la chirurgie de l'œsophage nécessite un bilan préopératoire très sélectif et une équipe chirurgicale spécialisée.

La chirurgie doit-elle être associée à la chimiothérapie ou à la radiothérapie pour les tumeurs de stade IIB ou III (N+) ?

OUI, possibilité d'associer une chimiothérapie (5FU-Cisplatine, 2 cures) en préopératoire.

En présence d'un cancer stade IIB ou III, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 20 % après chirurgie seule [2]. La médiane de survie, dans les études randomisées multicentriques comportant un bras chirurgie seule, est de 10 à 18 mois [33-37]. Lorsque le traitement chirurgical est peu performant, la démarche classique consiste à associer un traitement adjuvant (post-opératoire) ou néo-adjuvant (préopératoire).

La radiothérapie préopératoire a été évaluée dans plusieurs essais. La méta-analyse des données individuelles de 1147 patients montre l'absence d'efficacité de la radiothérapie préopératoire seule [38]. La chimiothérapie post-opératoire par 5fluorouracile et cisplatine n'a pas montré d'efficacité [31].

La chimiothérapie néoadjuvante par 5fluorouracile et cisplatine (2 cures) a été évaluée dans deux essais randomisés [36, 37]. Le premier essai américain a inclus 400 patients et n'a pas montré de bénéfice en terme de survie globale [36]. L'essai anglais sur 800 patients montre une amélioration significative de la survie médiane, 13,3 mois pour la chirurgie seule versus 16,8 mois dans le bras chimiothérapie puis chirurgie. La chimiothérapie préopératoire n'a pas augmenté la mortalité postopératoire qui était de 10 % dans les deux groupes [37]. Dans cet essai, le bilan préthérapeutique ne correspondait pas à ce qui paraît actuellement nécessaire (cf supra). Il est en particulier difficile de déterminer le nombre de patients sous évalué lors du bilan d'extension, combien étaient en fait des stade IV ? Le niveau de preuve est cependant relativement élevé et on peut proposer une chimiothérapie néoadjuvante par deux cures de 5Fluorouracile-cisplatine à la chirurgie d'exérèse pour les adénocarcinomes de l'œsophage stade III.

La radio-chimiothérapie préopératoire doit-elle être associée à la chirurgie pour les stades IIB ou III (N+) ?

NON en routine

La radiochimiothérapie néoadjuvante a été testée dans 4 études randomisées ayant inclus au moins 100 patients [34, 35, 39, 40]. Une seule étude montre un bénéfice significatif en survie favorable au bras radiochimiothérapie plus chirurgie [34]. Cette étude est critiquée sur le bilan préthérapeutique (pas de TDM systématique) et sur le résultat très médiocre du bras chirurgie seule (6 % de survie à 3 ans). L'étude multicentrique française de Bosset et coll. est plus proche de nos pratiques [35]. Elle montre que la mortalité post-opératoire est significativement plus élevée dans le bras radiochimiothérapie préopératoire que dans le bras chirurgie seule avec 12,3 *versus* 3,6 % ($p = 0,012$). Cependant, la survie sans récurrence était significativement plus longue dans le bras radiochimiothérapie (OR 0,6 IC95 % 0,4-0,9 $p = 0,003$). Ce résultat plaide en faveur de l'efficacité de cette association, néanmoins, la survie globale n'était pas différente dans les deux bras. Le critère principal de jugement d'une étude de phase III en cancérologie est la survie globale et par conséquent le niveau de preuve pour l'utilisation en routine d'une radiochimiothérapie préopératoire systématique reste insuffisant même si les arguments indirects sont multiples et convergents. Il est indispensable de démontrer l'efficacité sur la survie globale et pour cela, il est nécessaire de poursuivre les inclusions dans les essais thérapeutiques, en France, l'essai de la FFCD 9901.

La radiochimiothérapie est-elle une alternative possible à la chirurgie pour les tumeurs stade IIB-III N+ ?

OUI pour le cancer épidermoïde, si réponse objective à la radiochimiothérapie.

Le développement de la radiochimiothérapie exclusive chez les patients inopérables a permis d'obtenir des données de survie médiane de 11 à 20 mois [41-43]. Ces résultats similaires à ceux obtenus avec la chirurgie a conduit à proposer des études prospectives randomisées comparant la radiochimiothérapie exclusive à la radiochimiothérapie suivie de chirurgie. Les résultats de deux études de phase III

ont été publiés [44, 45]. L'étude allemande a inclus 177 patients porteurs d'un cancer épidermoïde de l'œsophage thoracique (uT3-4, uN0-1, M0). La chimiothérapie associait 5fluorouracile, acide folinique, cisplatine et etoposide puis radiothérapie 40 Gy + etoposide et cisplatine puis chirurgie. Dans le bras radiochimiothérapie exclusive, la radiothérapie était de 60 Gy avec une chimiothérapie identique au bras chirurgie. La mortalité post-opératoire était de 8,9 %. Sur les données anatomopathologiques post-opératoires, 76 % des pièces étaient N0. Chez les patients répondeurs à la radiochimiothérapie, la survie à 2 ans était identique dans les deux bras (75 % *versus* 74 %). L'étude française de la FFCD a inclus 259 patients répondeurs à la radiochimiothérapie (5FU-cisplatine 2 cures concomitantes à la radiothérapie 45 Gy). Sur le bilan préthérapeutique (TDM), 44 % des patients avaient des adénopathies. Les patients étaient randomisés soit dans le bras chirurgie soit dans le bras radiochimiothérapie exclusive, radiothérapie jusqu'à 66 Gy et 3 cures de chimiothérapie supplémentaires. La mortalité postopératoire a été de 9,3 %. La survie à 2 ans était de 34 % pour le groupe chirurgie versus 40 % pour le groupe radiochimiothérapie (NS). La conclusion de ces deux études était que chez les patients présentant un cancer épidermoïde de l'œsophage stade IIB-III, répondeurs à la radiochimiothérapie, la radiochimiothérapie exclusive était équivalente en terme de survie à la résection chirurgicale. Les résultats concordants de deux études randomisées permet d'accorder un niveau de preuve élevé aux conclusions. La qualité de vie étudiée dans le travail de la FFCD montrait l'absence de différence entre les deux groupes avec cependant une durée d'hospitalisation plus longue dans le bras chirurgie et un nombre de gestes endoscopiques pour dysphagie résiduelle plus grand dans le bras radiochimiothérapie.

Si le choix thérapeutique se porte sur la radiochimiothérapie exclusive, il faut adapter le traitement aux données récentes. L'irradiation doit être réalisée en étalement classique c'est-à-dire avec 5 fractions par semaine de 1,8 à 2 Gy par fraction. L'irradiation

fractionnée dite en « split course » avec un nombre de fraction moins élevé mais une dose par fraction de 3 Gy est moins efficace et plus toxique que l'irradiation en étalement classique [46]. L'irradiation split course, utilisée chez 60 % des patients de l'essai français, explique probablement le taux élevé des complications tardives à type de dysphagie. Par ailleurs, la dose totale de radiothérapie doit être limitée à 50 Gy, alors que dans les deux études présentées, la dose totale de radiothérapie était de 60 et 66 Gy. En effet, la comparaison des deux doses, en association à la chimiothérapie par 5FU et cisplatine, montre un taux de toxicité sévère significativement plus élevée avec la dose de 64 Gy, et une efficacité équivalente [43]. La radiochimiothérapie (5FU-cisplatine) 60 Gy en étalement classique n'est pas un traitement dénué de complication à long terme. Dans une série de 139 patients suivis pendant un temps médian de 53 mois, les toxicités tardives suivantes ont été attribuées au traitement : péricardite (grade 2 n = 8 ; grade 3 n = 7, grade 4 n = 1), épanchement pleural (grade 2 n = 7 ; grade 3 n = 8), insuffisance cardiaque (grade 4 n = 2) et pneumopathie radique (grade 2 n = 1, grade 3 n = 3) [47].

Conclusion

Dans la prise en charge d'un patient porteur d'un cancer de l'œsophage, le bilan préthérapeutique doit être très rigoureux pour définir l'extension de la tumeur mais également évaluer le risque opératoire. Pour les patients opérables : 1) La chirurgie reste le traitement de référence pour les stades I-IIA et pour les adénocarcinomes IIB-III ; 2) La radiochimiothérapie préopératoire ne peut pas être recommandée en routine ; 3) Pour les patients porteurs d'un cancer épidermoïde de l'œsophage stade IIB-III, le choix de la stratégie thérapeutique doit être discuté en consultation et en réunion multidisciplinaire. En effet, actuellement le choix peut se faire entre une stratégie chirurgicale seule (éventuellement précédée de 2 cures de 5FU-Cisplatine) et une radiochimiothérapie avec en cas d'inefficacité une chirurgie secondaire. Pour les patients non opé-

rables, il existe un traitement à but curatif représenté par la radiochimiothérapie exclusive.

RÉFÉRENCES

- Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003 ; 51 : 3-30.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2241-2252.
- Ikeda M, Nastugoe S, Ueno S, Baba M, Aikou T. Significant host- and tumor-related factors for predicting prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2003 ; 328 : 197-202.
- Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 840-4.
- Bollschweiler E, Schröder W, Hölcher AH, Siewert JR. Preoperative risk analysis in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 2000 ; 87 : 1106-10.
- O'Dwyer PJ, Johnson SW, Hamilton TC. Cisplatin and its analogues. In *Cancer, principles and practice of oncology* 5th ed. Devita VT, Hellman S, Rosenberg. Ed Lippincott-Raven : p 418-31.
- Bhutani MS, Barde CJ, Markert RJ, Gopalswamy N. Length of esophageal cancer and degree of luminal stenosis during upper endoscopy predict T stage by endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002 ; 34 : 461-3.
- Van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, van der Voorde F, Tilanus HW, Klooswijk AI *et al.* Supraclavicular lymph node metastases in carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: assessment with CT, US, and US-guided fine needle aspiration biopsy. *Radiology* 1991 ; 179 : 155-8.
- Bonvalot S, Bouvard N, Lothaire P, Maurel J, Galateau F, Segol P *et al.* Contribution of cervical ultrasound and ultrasound fine needle aspiration biopsy to the staging of thoracic esophageal carcinoma. *Eur J Cancer* 1996 ; 32A : 893-5.
- Griffith TH, Chan AC, Ahuja AT, Leung SF, Chow LT, Chung SC *et al.* Neck ultrasound in staging squamous esophageal carcinoma high yield technique. *Clin Radiol* 2000 ; 55 : 696-701.
- Kelly S, Harris K, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J *et al.* A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-esophageal carcinoma. *Gut* 2001 ; 49 : 534-9.
- Penman ID, Shen EF. EUS in advanced esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 [Suppl] S2-S6.
- Natsugoe S, Yoshinaka H, Shimada M, Sakamoto F, Morinaga T, Nakano S, *et al.* Number of lymph node metastases determined by presurgical ultrasound and endoscopic ultrasound is related to prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surgery* 2001 ; 234 : 613-8.
- Vasquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Deschamps C *et al.* Impact of EUS-guided fine needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001 ; 53 : 751-7.
- Vasquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, Norton ID, Levy MJ, Romero Y, *et al.* Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1626-35.
- Parmar KS, Zwischenberger JB, Reeves AL, Waxman I. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of celiac axis lymph nodes (M1a disease) in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 73 : 916-20.
- Romagnuolo J, Scott J, Hawes RH, Hoffman BJ, Aithal GP, Breslin NP, *et al.* Helical CT versus EUS with fine needle aspiration for celiac nodal assessment in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 55 : 648-54.
- Eloubeidi MA, Wallace MB, Reed CE, Hadzijahic N, Lewin DN, Van Velse A, *et al.* The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer : a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2001 ; 54 : 714-9.
- Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Hatakeyama K, Muto T. Patterns of lymphatic spread in thoracic esophageal cancer. *Cancer* 1994 ; 74 : 4-11.
- Ide H, Nakamura T, Hayashi K, Endo T, Kobayashi A, Eguchi R, *et al.* Esophageal squamous cell carcinoma : pa-

- thology and prognosis. *World J Surg* 1994 ; 18 : 321-30.
21. Harewood GC, Wiersema MJ. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 452-8.
 22. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, *et al.* Whole-body FDG positron emission tomographic for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med* 2000 ; 25 : 882-7.
 23. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H, *et al.* Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 921-28.
 24. Wren SM, Stijns P, Srinivas S. Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer. *Arch Surg* 2002 ; 137 : 1001-7.
 25. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Sundaresan SR, Patterson GA, *et al.* Staging of esophageal cancer with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997 ; 168 : 417-24.
 26. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br J Cancer* 1998 ; 78 : 521-7.
 27. Choi JY, Lee KH, Shim YM, Kim JJ, Kim BT. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med* 2000 ; 41 : 808-15.
 28. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, *et al.* Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3202-10.
 29. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, *et al.* An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus : computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography and thoracoscopy / laparoscopy. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 74 : 1026-32.
 30. Triboulet JP, Chevalier D. Association cancer épidermoïde de l'œsophage et cancer de la sphère ORL. Dans « Cancers de l'œsophage et du cardia », P Lozac'h ed. Ellipses 1995 ; pp 424-426.
 31. Ando N, Izuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, *et al.* Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus : A Japan Clinical Oncology Group study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4592-6.
 32. Mariette C, Maurel A, Fabre S, Balon JM, Triboulet JP. Facteurs pronostiques préopératoires des cancers épidermoïdes de l'œsophage thoracique. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 468-72.
 33. Leprise E, Etienne L, Meunier B *et al.* A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994 ; 73 : 1179-84.
 34. Walsh T, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 462-7.
 35. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D *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.
 36. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, *et al.* Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1979-84.
 37. Medical Research Council Oesophageal Cancer Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1727-33.
 38. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, *et al.* Preoperative radiotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (oesophageal cancer collaborative group). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998 ; 41 : 579-83.
 39. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 305-13.
 40. Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L *et al.* A randomised phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized respectable cancer of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; 21 : 130a.
 41. Cooper JS, Guo MD, Herskovic H, MacDonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, *et al.* Chemoradiation of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999 ; 281 : 1623-7.
 42. Seitz JF, Milan C, Giovannini M, Dumas F, Cauvin JM, Conroy T, *et al.* Radio-chimiothérapie concomitante concentrée des cancers épidermoïdes de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 201-10.
 43. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, *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.
 44. Stahl M, Wilke H, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W *et al.* Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: chemoradiation with and without surgery. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 : 1001a.
 45. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Triboulet JP, Conroy T, Pezet D *et al.* Randomized trial in locally advanced esophageal cancer : radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD9102). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; 21 : 519a.
 46. Jacob J, Seitz JF, Langlois C, Raoul JL, Bardet E, Bouche O, *et al.* Definitive concurrent chemo-radiation therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus : preliminary results of a French randomized trial comparing standard



versus split-course irradiation (FN-

CLCC-FFCD9305). Proc Am Soc Clin

Oncol 1999 ; 18 : 1035a.

47. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, Boku N,

Hironaka S, Mera K *et al.* Long-term

toxicity after definitive chemoradio-

therapy for squamous cell carcinoma

of the thoracic esophagus. J Clin Oncol

2003 ; 21 : 2697-702.