

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

Pr Christophe Mariette Dr Gérard Lledo et le groupe de travail du TNCD

+ Conflits d'intérêt

- Grant: Nestlé, GSK, Merck
- Speaker: Sanofi, Nestlé, Merck, Takeda

Objectifs pédagogiques

• Quel bilan préthérapeutique?

■ Quelles modalités et indications des traitements à visée curative?

• Quelles modalités des traitements palliatifs?

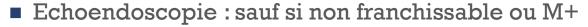
+ Diagnostic

- Endoscopie oeso-gastrique <u>avec</u> biopsies multiples
 - Mesure des distances par rapport aux arcades dentaires
 - Rétrovision indispensable pour les ADK de la JOG
 - Hauteur tumorale
 - % de circonférence atteinte
 - EBO et limite sup
 - Caractère franchissable ou non
 - Position de la tumeur par rapport à la JOG
- Coloration vitale
 - Mieux apprécier les limites
 - Rechercher 2^{ème} localisation œsophagienne
- Endoscopie de haute définition avec colorations électroniques recommandée pour détection précoce des cancers de l'œsophage superficiels
- Recherche surexpression HER 2 si ADK métastatique

Bilan d'extension lère intention

- Délai max l mois
- Examen Clinique complet (notamment N cervicales et sus-claviculaires)
- Etat nutritionnel, % perte de poids
- Recherche des pathologies associées liées aux facteurs étiologiques (pulmonaires, ORL, hépatiques, cardiovasculaires...)
- TDM TAP spiralé multibarettes
 - Des N+ sus et sous-diaphragmatiques
 - D'atteinte des organes médiastinaux contigus (aorte, arbre trachéobronchique, plèvre, péricarde...)
 - Des M+ viscérales (hépatique et pulmonaire)
 - Evaluation du diamètre tumoral transversal maximal
 - Stade ctTNM

Bilan d'extension lère intention



- Epaisseur tumorale
- Nb de N envahis
- Classification usTNM
- Si usTl ou T2, la biopsie des N suspectes est recommandée pour orienter les options thérapeutiques
- Aucune indication aux dilatations \rightarrow perforation (NF = cT3N+)

Pose d'une prothèse oesophagienne patients opérables/ résécables

 Non proposée car risques de microperforations tumorales et des difficultés chirurgicales qu'elle entraîne (accord d'experts)

■ Fibro trachéo-bronchique

- Systématique pour tiers supérieur ou moyen
- Recherche d'une 2^{nde} localisation primitive chez un fumeur
- Pas utile de pour les ADK du 1/3 inférieur chez un patient non-fumeur

■ Examen ORL avec laryngoscopie indirecte

- Recherche d'une paralysie récurrentielle ou d'un cancer ORL synchrone
- Pas systématique pour les ADK chez un patient non-fumeur



Bilan d'extension lère intention

TEP

- + précis que l'association TDM échoendoscopie pour la détection des métastases à distance
- Intérêt modéré si bilan est réalisé < 15 j
- A réaliser si:
 - Doute sur une lésion secondaire au TDM
 - Chirurgie programmée pour une tumeur avancée
 - Tumeur limitée N0 pour ne pas méconnaitre une adénopathie → traitement néoadjuvant

■ Recherche 2^{nde} localisation épidémiologiquement associée

- Cancer ORL: examen ORL, pan-endoscopie ORL sous AG
- Cancer pulmonaire : Fibroscopie trachéo-bronchique
- Indispensable si CE
- Conseillée chez les patients fumeurs avec ADK de l'œsophage

2^{nde} intention

- Scintigraphie osseuse en cas de signe d'appel
- TDM cérébrale en cas de signes d'appel
- TOGD (Souvent demandé par les chirurgiens pour visualiser la tumeur)
 - Indispensable si non franchissable en endoscopie
 - Localisation, hauteur, désaxation (signe pronostique péjoratif)
 - Apprécie la morphologie gastrique en vue d'une chirurgie
- Echographie ervicale +/- cytoponction échoguidée : si doute sur N+
- Les N+ coeliaques étant considérées désormais comme régionales ++++

2^{nde} intention



- 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
- Ne peut définir à elle seule la réponse complète
- Après RCT, l'intérêt dans la prédiction de la réponse histologique est décevante
- Mais pourrait aider à identifier les patients à très bon pronostic après traitement néoadjuvant

■ Laparoscopie +/- échographie per-laparoscopique

- Apport non démontré pour l'ensemble des cancers de l'œsophage
- Mais intéressant pour les ADK localement avancés de la JOG et du 1/3 inférieur pour éliminer une maladie métastatique, notamment carcinose

Lordick F, et al. Lancet Oncol 2007 Vallböhmer D, et al. Ann Surg 2009 Piessen G, et al. Ann Surg 2013

Classifications



- Référence = classification échoendoscopique usTN [11]
- Complétée par classification TDM de Wurtz, modifiée par Bosset et al. ctTNM [12,13], si tumeur non franchissable en échoendoscopie et pour éliminer une maladie métastatique
- Synthèse = cTNM
- En postop = pTNM de l'UICC (ou ypTNM après traitement néoadjuvant)

Nouveautés:

- N cervicaux et coeliaques ne sont plus considérés comme métastatiques
- Le nb de N envahis intervient dans la classification pN
- Les cancers de la JOG, quelque soit le type de Siewert, doivent être classifiés selon la classification pTNM des cancers de l'œsophage
- R0, R1-2 avec analyse des marges verticales (supérieure et inférieure) et latérale (ou circonférentielle)
- Ratio nb de N envahis sur nb total de N examinés (intérêt pronostique)

Classifications

- Cas particulier des cancers superficiels (in situ ou T1)
 - Tl muqueux
 - ml = in situ ou dysplasie sévère en Europe
 - m2 = microinvasif = avec envahissement de la lamina propria
 - m3 = envahissant la muscularis mucosae
 - Tl sous-muqueux
 - sml: partie superficielle de la sous-muqueuse: 200µm pour CE et 500µm pour ADK
 - sm2 : partie moyenne
 - sm3 : partie profonde de la sous muqueuse
- Autre classification à retenir
 - Tla sans franchissement de la muscularis mucosae : risque N+ < 4%
 - T1b avec franchissement : risque N+ 30 à 60 %

*Bilan préop

- Etat nutritionnel (%d'amaigrissement, protidémie, albuminémie)
- Examen respiratoire EFR, Gazométrie
- Examen cardio-vasculaire
 - Palpation des pouls et recherche de souffles
 - ECG, échocardiograpie et écho doppler artériel cervical +/- épreuve d'effort
- Créatininémie et calcul de la clairance
- Recherche de signes cliniques et biologique de cirrhose, de neuropathie
- Etat général (classification OMS, score ASA)
- Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique en préopératoire
- Si chimiothérapie envisagée
 - Echocardiographie et consultation cardio pour 5FU-cisplatine (hyperhydratation)

Critères de non opérabilité

Contre-indications <u>relatives</u>

- L'âge de plus de 75 ans n'est plus une contre-indication +++
- OMS 2
- Perte de poids > 15 % du poids de base, non récupérée 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
- 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

- T4 envahissant les structures médiastinales suivantes:
 - Arbre trachéo-bronchique
 - Récurrent
 - Aorte sur plus de 90° de sa circonférence
 - Corps vertébral
 - Atteintes isolées plèvre /péricarde → pas des contre-indications opératoires
- Tumeur >4 cm de diamètre développée dans le médiastin sus-carènaire
- Métastases viscérales
- N+ à distance ne sont pas des contre-indications opératoires
 (sauf les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques qui restent M+)

Indications thérapeutiques Cancers superficiels T1m1, m2

■ Référence = mucosectomie endoscopique

- Si diamètre < 3 cm (après coloration vitale)
- Non ulcérée
- Bien ou moyennement différenciée
- Si superficiel (m1 ou m2 pour un CE, m1, m2, m3 et sm1 pour un ADK)
- Si anapath = lésion invasive:
 - Impose une oesophagectomie (patients opérables), RCT (patients non opérables)
- Si mucosectomie impossible, alternatives :
 - Oesophagectomie
 - Radiochimiothérapie
 - Radiothérapie
 - Curiethérapie à haut débit de dose
 - Autres techniques de destruction locale (photothérapie, laser, radiofréquence...).

Cancers invasifs usT1N0, usT2N0

- Référence = oesophagectomie
- Si découverte N+ sur la pièce opératoire
 - Chimiothérapie adjuvante peut être proposée après discussion en RCP au cas par cas, du fait d'un niveau de preuve faible
- Alternative = RCT exclusive (grade A)

Mariette C, et al. Lancet Oncol 2011

Tumeur usT1 N1, usT2 N1, usT3N0

■ Référence = oesophagectomie

- Mais:
 - Survie des patients N+ étant moins bonne
 - Chimiothérapie préopératoire sans radiothérapie peut être recommandée pour les CE (accord d'expert)
 - Chimiothérapie péri-opératoire indiquée pour ADK du bas œsophage et JOG
 - Ces tumeurs étaient incluses en petit nb dans l'essai CROSS qui a montré une supériorité de la RCT suivie de chirurgie sur la chirurgie seule
 - Mais évaluées dans l'essai FFCD 9901 dédié aux petites tumeurs qui lui ne retrouvait aucun bénéfice à la RCT néoadjuvante avec une mortalité postopératoire augmentée
- Alternative = RCT exclusive (grade A)

Tumeur T3 N1, T4 N0-N1

■ Référence = plusieurs options

■ CE:

- Soit **RCT** néoadjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre spécialisé (grade A)
- Soit **RCT** exclusive, type « Herskovic » ou à base de FOLFOX
- Sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions)
 (grade A)
- Si persistance tumorale prouvée après la RCT ou récidive précoce après réponse apparemment complète
 - Chirurgie de rattrapage indiquée, (accord d'experts), dans un centre spécialisé

Sjoquist KM, et al. Lancet Oncol. 2011 Herskovic A, et al. N Engl J Med. 1992 Conroy T, et al. Lancet Oncol 2014

Tumeur T3 N1, T4 N0-N1

■ Référence = plusieurs options

ADK:

- Soit chirurgie précédée de chimiothérapie (2 cures de 5FU-cisplatine) (grade A)
- Soit chirurgie encadrée d'une chimiothérapie périopératoire pour les ADK de la JOG(grade B)
- Soit chirurgie précédée d'une RCT classique à base de 5FU ou selon l'association Paclitaxel-Carboplatine –irradiation (41Gy) de l'essai CROSS (grade A)
- Alternative = RCT exclusive

Van Hagen P, et al. N Engl J Med 2012 Cunningham et al. N Engl J Med 2006



Cas particulier réponse morphologique complète (RMC)

- Dans tous les cas
 - RMC doit être affirmée sur **plusieurs examens concordants** avec au une fibroscopie avec multiples biopsies et un TDM TAP
- Si RMC observée
 - Après chimiothérapie seule, la chirurgie doit être systématiquement proposée car pCR = 8%
 - Après RCT néoadjuvante, la chirurgie doit être proposée chez un patient opérable dans un centre expert
 - Etude contrôlée non randomisée très récente suggérant une amélioration de la survie globale par diminution du risque de récidive régionale et du staging tumoral toujours sous optimal par les moyens d'imagerie moderne, y compris la TEP

Cancers de l'œsophage cervical

- Pas de référence
- RCT concomitante exclusive généralement proposée en lère intention, à fortiori lorsqu'une pharyngolaryngectomie totale serait nécessaire
- Résection est à proposer dans un centre expert en cas de persistance tumorale résécable (accord d'experts)



Cancers inopérables non métastatiques

- Absence d'envahissement trachéo-bronchique muqueux
 - Référence = RCT 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 ou aux semaines 1, 5, 9, 12, du fait de la toxicité hématologique observée dans l¹essai RTOG 85-01
 - Soit FOLFOX 4
 - Alternatives:
 - Schéma LV5FU-CDDP ou FOLFOX en remplacement du 5FU-Cisplatine classique
 - Radiothérapie seule si CI à la chimiothérapie
 - Inclusion dans l'essai de phase II Concorde (Coordonateur 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

Herskovic A, et al. N Engl J Med 1992. Conroy T, et al. Lancet Oncol 2014 Minsky BD, et al. J Clin Oncol 2002



Cancers inopérables non métastatiques



- Pas de traitement de référence, les alternatives sont
 - Chimiothérapie lère, suivie de RCT 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 oesophagienne ou trachéo-bronchique) exclusif (accord d'experts)

■ Si fistule trachéo-bronchique

- Référence = pose d'une prothèse œsophagienne expansive couverte plus ou moins prothèse trachéo-bronchique si l'envahissement trachéal est très obstructif (accord d'experts)
- Alternatives:
 - Pose d'une sonde de jéjunostomie, préférable à la gastrostomie du fait du risque de reflux gastro-œsophagien
 - Alimentation parentérale (comme solution d'attente)
 - Soins de support si une prothèse est impossible à poser ou inefficace (accord d'experts)



Cancer métastatique

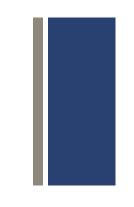
Objectif principal = privilégier la qualité de vie

■ Si (OMS 0,1 ou 2)

- Pas de référence, alternatives (accord d'experts) :
 - Si dysphagie importante
 - Chimiothérapie et traitement endoscopique de la dysphagie avec en cas d'amélioration durable, discussion d'une irradiation
 - Traitement endoscopique de la dysphagie
 - Si dysphagie peu marquée
 - Chimiothérapie, associée à la radiothérapie si la dysphagie s'aggrave, traitement symptomatiquue
- Le bénéfice de survie de la chimiothérapie par rapport aux soins palliatifs exclusif non validé par des essais randomisés
- Cependant recommandée chez les sujets en bon état général, informés (accord d'experts)
- 5FU-cisplatine, LV5FU2-cisplatine ou FOLFOX, Herceptin ADK HER 2 positif
- Si échec de ce traitement (progression ou toxicité) aucun autre schéma n'est reconnu
- Essai de phase II (E-Dis, coordonateur A Adenis) évalue dans les CE métastatiques, après une chimiothérapie d'induction de 8 semaines et en cas de non progression, une poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression vs. soins de support

Si OMS 3 ou 4

 Référence = prise en charge endoscopique de la dysphagie à visée palliative avec soins de support (accord d'experts



Surveillance

- Après traitement curatif
 - Si chirurgie :
 - Tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans avec examen clinique et TDM TAP
 - Examen ORL annuel pour les CE à la recherche d'une lésion métachrone et fibroscopie digestive à 2 ans
 - Pas de fibroscopie bronchique systématique
 - Si traitement par RCT exclusive à visée curative avec réponse complète chez un patient non opéré:
 - Examen clinique par 4 mois avec fibroscopie et TDM TAP 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
 - Aide au sevrage d'alcool et de tabac proposée
 - 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 récidives

- Récidive loco-régionale
 - Pas de référence, mais alternatives à discuter:
 - Après oesophagectomie, discuter une RCT ou une radiothérapie seule en cas de CI à la chimiothérapie
 - Après RCT exclusive, peuvent être discutés
 - lère intention une oesophagectomie de rattrapage dans un centre expert
 - A défaut, traitement endoscopique de la dysphagie ou une endocuriethérapie
 - Chimiothérapie
- Récidive métastatique
 - Si OMS 0,1 ou 2, pas de référence, alternatives (accord d'experts) :
 - Chimiothérapie recommandée, nb de lignes dépendant de l'état général et de la volonté de soin du patient, ainsi que des possibilités raisonnables de réponse
 - Traitement symptomatique.
 - Si OMS 3 ou 4, référence = traitement symptomatique



Prise en charge nutritionnelle

- Elément fondamental
 - Tout au long de la prise en charge
 - Dénutrition = facteur pronostic péjoratif
 - Conditionne la réponse au traitement RCT et la survie
- Si dénutrition (perte de poids ≥ 10%)
 - Support nutritionnel entéral est recommandé, notamment si chir
 - GPE ou GPR ne contre indique pas l'utilisation de l'estomac pour la reconstruction dans des centres entraînés

+ Chirurgie

- Référence
 - Oesophagectomie transthoracique subtotale
 - Avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal)
 - Et médiastinectomie postérieure monobloc (technique de LS) pour les 1/3 moyens et <
 - Extension aux N du thorax >est probablement utile mais avec un niveau de preuve + faible
 - Utilité du curage cervical bilatéral n'est pas démontrée pour les cancers sous-carènaires
 - Doit être réalisé pour les cancers supérieur et cervical et /ou en cas d'envahissement suspecté sur les examens préopératoires quelque soit la localisation
 - Pronostic directement corrélé au nb de N analysés
 - Prélever au 23 N (abdomen et thorax)
 - Reconstruction, référence = plastie gastrique

+ Chirurgie

Alternatives

- OST: en cas de CI (notamment respiratoire) à la thoracotomie ou chez les patients porteurs d'un ADK de la JOG de type II.
- Dans tous les cas faire un curage médiastinal inférieur en bloc par voie transhiatale
- OPLTC, toujours réalisée dans un centre expert, pour les lésions atteignant la bouche oesophagienne, quand la RCT ne peut être proposée ou en situation de rattrapage après persistance tumorale en fin de RCT (accord d'experts)

Radiothérapie

- A visée curative
 - RT étalée avec fractionnement classique, plus efficace, doit être préférée au split course (grade B)
- RCT néoadjuvante
 - Soit schéma 5FU-Cisplatine et 45 Gy, 5FU-Cisplatine peut être remplacé par Folfox 4
 - Soit Paclitaxel-Carboplatine –irradiation (41Gy): essai CROSS
- Si RCT concomitante à visée exclusive
 - Dose limitée à 50 Gy (Si plus élevée pas d'amélioration du contrôle local ni de la survie (grade B))
 - L'essai de phase II Concorde en cours évalue l'intérêt d'une escalade de doses
- Délivrée avec un accélérateur linéaire, technique conformationnelle sur étude TDM dosimétrique, chaque champ étant traité chaque jour
- Envahissement de la muqueuse trachéo-bronchique n'est pas CI absolue à la radiothérapie ou à la RCT, car:
 - Risque de fistule oeso-trachéale existe spontanément
 - Peut être contrôlée par la mise en place d'une endoprothèse (accord d'experts)
- RT exclusive ne peut être une alternative à RCT qu'en cas de CI à la chimiothérapie concomitante (accord d'experts)
- RCT avec irradiation en split course (type 2 séries de 20Gy 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

- Référence = schéma d'Herskovic par 5FU et CDDP
- Mais, en situation avancée non métastatique avec une indication de RCT exclusive
 - FOLFOX 4 en + RT = aussi efficace et moins toxique
 - Peut être considéré dès lors comme un nouveau standard.
- En situation palliative,
 - CE
 - Références = 5FU-Cisplatine et Folfox 4
 - Alternatives = LV5FU2 Cisplatine, Navelbine +/- Cisplatine.
 - ADK de la JOG
 - Idem estomac, 5FU-sels de platine
 - Ou ECX, TCF
 - Ou bichimiothérapie par 5FU-CDDP + trastuzumab chez HER2+
 - 2ème ligne LV5FU2-CPT1 lpeut être proposée si bon état général, demandeurs et informés

Herskovic et al. N Engl J Med 1992 Conroy T, et al.. Lancet Oncol 2014



Synthèse – 10 Changements par rapport à la version précédente:

- 1. N+ cervicales et coeliaques ne sont plus considérées comme M+
 - Doivent donc être traités à visée curative, y compris pour les candidats à une chirurgie
- 2. Pour les stade I ou II, la RCT néoadjuvante n'offre pas de bénéfice de survie et augmente la mortalité postopératoire par rapport à la chirurgie seule
- 3. Pour les CE T3/T4 N0/N+
 - RCT néoadjuvante > à la chimiothérapie néoadjuvante sur le contrôle loco-régional de la maladie et la survie
 - 2 options de traitement: RCT néoadjuvante suivie de chirurgie ou RCT exclusive
 - A discuter en fonction de l'expertise du centre, la chirurgie offrant un meilleur contrôle locorégional de la maladie
- 4. Association Paclitaxel-Carboplatine-RT semble être une alternative très intéressante à l'association classique 5-Fluorouracile-Cisplatine-RT, à confirmer

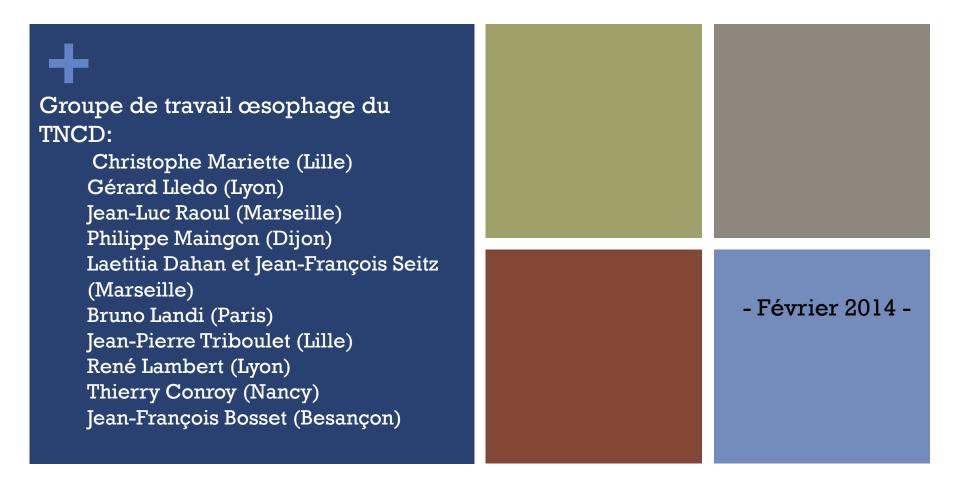


Synthèse - Changements par rapport à la version précédente:

- 6. TEP : pas de place dans l'évaluation de la réponse à la RCT
- 7. Oesophagectomie transthoracique avec curage deux champs, abdominal et thoracique, emportant au moins 23 N = traitement chirurgical de référence
- 8. Si chirurgie, seule une résection R0 doit être envisagée
- 9. L'âge supérieur à 75 ans n'est plus une CI à une oesophagectomie chez les patients jugés opérables
- 10. Le support nutritionnel, de préférence entéral, est un élément essentiel de la prise en charge

Points forts

- TEP
 - Pas systématique dans le bilan initial
 - A proposer en cas de
 - Doute sur lésion secondaire en TDM
 - Chirurgie programmée
 - N0 en EUS et TDM
- N+ coeliaques \rightarrow Pas M+
- TEP: pas intérêt dans évaluation réponse RCT
- CE T3 chirurgie après RCT
- ADK operable/résécable: chirurgie systématique



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

Pr Christophe Mariette, Dr Gérard Lledo et le groupe de travail du TNCD