

Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction œsogastrique

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au 6 mai 2019.

1. Généralités

- Ce référentiel concerne les adénocarcinomes *in situ* et invasifs de l'œsophage, Siewert I et II.
- Il contient des [arbres de décision](#) en fonction de l'extension tumorale (Cf. [classifications](#)) ainsi que les principes de prise en charge [diagnostique](#) et thérapeutique.
- Pour les adénocarcinomes situés sous le cardia ([Siewert III](#)), voir le référentiel [Estomac](#).

2. Anatomopathologie

(Shaheen, 2009 ; Spechler, 2014 ; Rugge, 2014; Fléjou, 2007 ; Hvid-Jensen, 2011)

- L'adénocarcinome de l'œsophage est fréquemment associé à un endobrachyœsophage ((EBO) ou œsophage de Barrett) qu'il faut systématiquement rechercher.
 - La plupart des tumeurs malignes de la jonction œsogastrique sont représentées par les adénocarcinomes. Le type histologique est déterminé selon l'architecture (tubuleux, à prédominance papillaire, mucineux ou à cellules dissociées). Ils sont gradés selon leur degré de différenciation : bien, moyennement ou peu différencié. Les carcinomes adénosquameux et les carcinomes endocrines à petites cellules existent mais sont exceptionnels.
 - Plus de 95 % des adénocarcinomes du bas œsophage sont associés à un endobrachyœsophage. Les adénocarcinomes non liés au Barrett sont très rares, survenant sur hétérotopie gastrique ou sur les glandes muqueuses œsophagiennes.
 - La définition histologique d'un œsophage de Barrett est la présence d'une muqueuse métaplasique au dessus de la ligne Z. Cette métaplasie peut être fundique, cardiaque ou de type intestinale. La métaplasie intestinale (ou spécialisée) est la seule qui définit la muqueuse de Barrett laquelle est le précurseur de presque tous les adénocarcinomes. Le risque absolu de dégénérescence d'une muqueuse de Barrett est évalué à 0,12 % par an selon une étude en population générale.
 - Les biopsies étagées réalisées sur la zone de jonction doivent préciser le caractère métaplasique, la présence ou non de dysplasie ou néoplasie intra-épithéliale (à classer selon la classification de Vienne) ou la présence de lésions infiltrantes.
 - En cas de récurrence locale ou de métastase à distance (adénopathie exclue), il faut rechercher une surexpression ou une amplification d'HER2.
- **Classification de Vienne révisée (2002) des lésions néoplasiques épithéliales gastro-intestinales :**

| Catégories diagnostiques | |
|--------------------------|---|
| 1 | Absence de néoplasie/dysplasie |
| 2 | Indéterminée pour la néoplasie/dysplasie |
| 3 | Néoplasie non invasive de bas grade (adénome/dysplasie de bas grade) |
| 4 | Néoplasie non invasive de haut grade <ul style="list-style-type: none">• 4.1 Adénome/dysplasie de haut grade• 4.2 Carcinome <i>in situ</i> ou carcinome intra-épithélial (non invasif)• 4.3 Suspicion de carcinome invasif• 4.4 Carcinome intramuqueux |
| 5 | Néoplasie invasive envahissant la sous muqueuse et au-delà. |

- **Fiche standardisée INCa - Compte-rendu anatomopathologique** : [Tumeur primitive de l'œsophage](#)

3. Diagnostic

- Réalisé dans le cadre du [bilan initial](#), il repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique du patient et la fibroscopie œsogastrique avec biopsies.

3.1. Interrogatoire

- Etat général OMS
- Poids actuel, poids habituel, indice de masse corporelle (IMC)
- % d'amaigrissement sur les 6 derniers mois
- Degré de dysphagie avec date de début
- Douleurs thoraciques

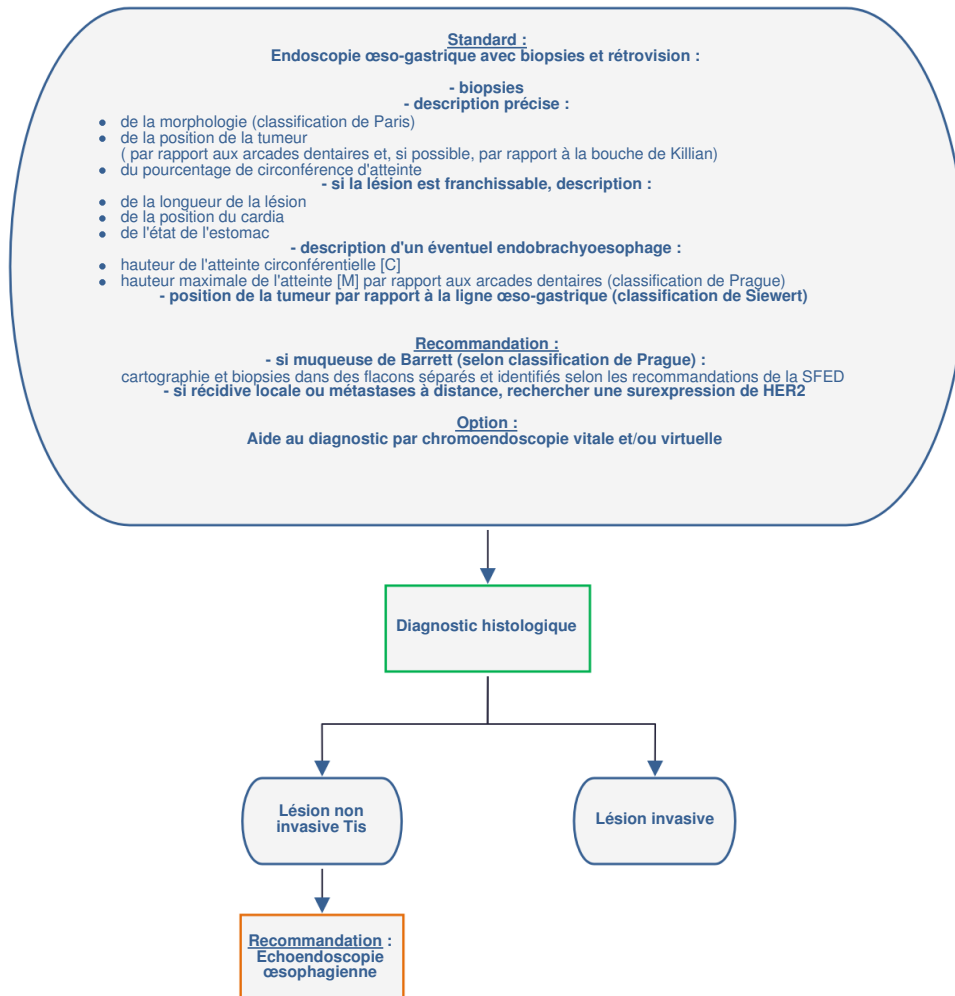
- Antécédents personnels : reflux gastro-œsophagien ? Autre ?
- Consommation d'alcool (g/j) et de tabac (paquet-année)
- Antécédents familiaux de cancer gastrique ou de syndrome de Lynch.

3.2. Examen clinique

- Rechercher :
 - des adénopathies cervicales et/ou sus-claviculaires
 - des signes de cirrhose
 - des signes d'artérite
 - d'autres tares associées.
- Evaluer l'état dentaire.

3.3. Examen endoscopique

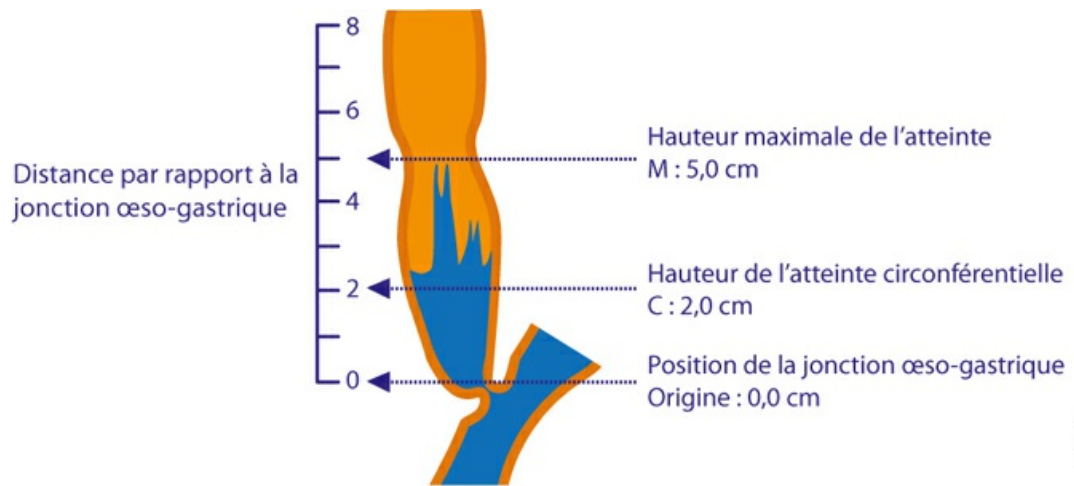
(Sharma, 2006 ; Spechler, 2014)



3.4. Description d'un endobrachyoesophage selon la classification de Prague

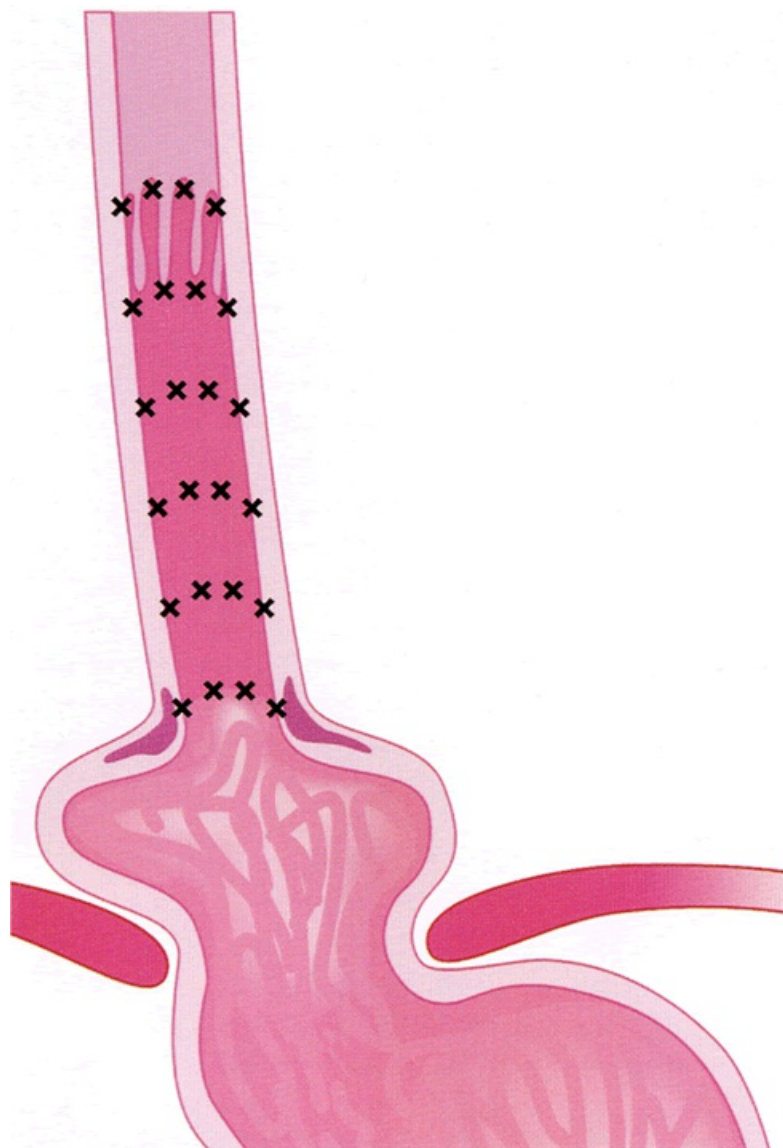
(Sharma, 2006)

- **Exemple d'une représentation schématique de l'œsophage de Barrett endoscopique montrant une zone classée C2M5** : elle décrit la hauteur de l'atteinte circonférentielle (C) et la hauteur maximale de l'atteinte (M), ce qui permet d'en déduire la hauteur des languettes éventuelles.



3.5. Cartographie des biopsies selon le protocole de Seattle en cas d'endobrachycœsophage

(Levine, 2000)



4. Bilan initial

4.1. Standard

(Lightdale, 2005 ; Vazquez-Sequeiros, 2003)

- Examen clinique
- Scanographie cervico-thoraco-abdominale

- Echoendoscopie œsophagienne si cancer non sténosant et non métastatique, éventuellement avec ponction pour déterminer le stade N si celui-ci modifie la stratégie thérapeutique
- PET-Scan si traitement à visée curative possible, sauf si tumeur localisée relevant d'un traitement endoscopique. Le PET-Scan n'est pas utile lorsque des métastases ont été retrouvées par d'autres examens d'imagerie.

- **Evaluation nutritionnelle par exemple par l'Index de Buzby ou Nutritional Risk Index (NRI)**

| | |
|--------------------------------|--|
| Nutritional Risk Index (NRI) = | $1,519 \times \text{albuminémie (g/L)} + [41,7 \times (\text{poids actuel/poids de forme})]$ |
|--------------------------------|--|

Exemple de NRI :

patient pesant 63 kg et ayant un poids de forme de 70 kg et albuminémie = 30g/L.

$\text{NRI} = 1,519 \times 30 + [41,7 \times (63/70)] = 83,1$

- Patients répartis en 3 classes :
 - absence de dénutrition : $\text{NRI} > 97,5$
 - dénutrition moyenne : $83,5 < \text{NRI} < 97,5$
 - dénutrition sévère : $\text{NRI} < 83,5$

4.2. Options

(Choi, 2010 ; Nath, 2008)

- Fibroscopie bronchique et examen ORL si facteurs de risques (tabac et/ou alcool)
- Si adénopathie cervicale : ponction éventuellement échoguidée
- IRM hépatique si examen scanographique douteux
- La laparoscopie est une option pour détecter une carcinose péritonéale, en particulier pour les tumeurs indifférenciées et opérables. Elle permet de mettre en place si nécessaire une jéjunostomie.

5. Classifications

5.1. Description de l'œsophage (TNM 8ème édition 2017)

1 - L'œsophage cervical

- Il commence au bord inférieur de l'hypopharynx, au bord inférieur du cartilage cricoïde, et finit à l'entrée dans le thorax (creux sus-sternal), approximativement à 18 cm des incisives supérieures.

2 - L'œsophage intra-thoracique

- Tiers supérieur : de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, à 24 cm des incisives supérieures.
- Tiers moyen : de la bifurcation trachéale, de 24 à 32 cm des incisives supérieures.
- Tiers inférieur : de 32 à 40 cm approximativement des incisives supérieures (incluant l'œsophage abdominal)

3 - La jonction œsogastrique

- Les tumeurs de la jonction œsogastrique sont considérées comme des cancers de l'œsophage si leur épicode est dans les 2 cm au-dessus du cardia (Siewert 1 et 2). Si leur épicode est dans l'estomac à plus de 2 cm de la jonction œsogastrique ou si l'épicentre est gastrique à moins de 5 cm de la JOG mais sans extension œsophagienne, ils sont considérés comme des tumeurs de l'estomac.

5.2. Classification clinique TNM (8ème édition 2017)

5.2.1. T- Tumeur primitive

- Elle est classée à l'aide d'un examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie (incluant une bronchoscopie) et/ou de l'exploration chirurgicale.

| | |
|------------|---|
| T0 | Pas de signe de tumeur primitive |
| Tis | Carcinome <i>in situ</i> ou dysplasie de haut grade |
| T1 | Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse |
| T1a | La tumeur envahit la lamina propria ou la muscularis mucosae |
| T1b | La tumeur envahit la sous-muqueuse |
| T2 | Tumeur envahissant la musculature |
| T3 | Tumeur envahissant l'adventice |
| T4 | Tumeur envahissant les structures adjacentes |
| T4a | La tumeur envahit la plèvre, le péricarde, la veine azygos, le diaphragme ou le péritoine |
| T4b | La tumeur envahit d'autres structures adjacentes comme l'aorte, un corps vertébral ou la trachée. |

5.2.2. N- Adénopathies régionales

- Les ganglions régionaux sont ceux du territoire de l'œsophage incluant les ganglions de l'axe cœliaque et les ganglions para-œsophagiens du cou mais pas les ganglions sus-claviculaires.

| | |
|------------|---|
| NX | Le statut des ganglions régionaux ne peut être évalué |
| N0 | Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux |
| N1 | Métastases dans 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux |
| N2 | Métastases dans 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux |
| N3 | Métastases dans 7 ganglions régionaux ou plus |
| pN0 | L'examen histologique d'une pièce opératoire de lymphadénectomie inclura habituellement 6 ganglions lymphatiques ou plus. Si les ganglions ne sont pas atteints, classer pN0 même si le nombre habituel de ganglions n'est pas atteint. |

- Notes :**

- Les ganglions sus-claviculaires sont toujours cotés M.
- L'examen sur une pièce opératoire d'au moins 7 ganglions est souhaitable.

5.2.3. M- Métastases

| | |
|-----------|---|
| MX | Les métastases ne peuvent être évaluées |
| M0 | Pas de métastase à distance |
| M1 | Présence de métastase(s) à distance |

- Symbole c :** le signe TNM ou cTNM correspond à la classification clinique pré-thérapeutique, résultat de l'examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie, des biopsies et des autres examens complémentaires.
- Symbole y :** dans tous les cas où la classification est effectuée durant ou après traitement néo-adjuvant, le cTNM ou le pTNM est précédé du préfixe y.
- Symbole p :** le pTNM correspond à la classification histologique postopératoire, complétée ou modifiée par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgical et de l'examen histopathologique.

5.2.4. Regroupement en stades

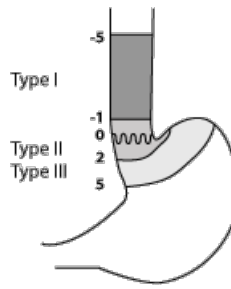
| | | | |
|-------------------|--------|--------|----|
| Stade 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stade IA | T1a | N0 | M0 |
| Stade IB | T1b | N0 | M0 |
| Stade IIA | T2 | N0 | M0 |
| Stade IIB | T1 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stade IIIA | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| Stade IIIB | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1, N2 | M0 |
| | T4a | N0, N1 | M0 |
| Stade IVA | T4a | N2 | M0 |
| | T4b | Tous N | M0 |
| | Tous T | N3 | M0 |
| Stade IVB | Tous T | Tous N | M1 |

5.3. Classification de Siewert

5.3.1. Localisation et sous-localisations anatomiques

(Siewert, 1987 ; 1996 ; 2005)

- Type I :** adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 cm et 5 cm au-dessus de la jonction œsogastrique.
- Type II :** adénocarcinome à localisation cardiaque moyenne dont le centre est situé entre 1 cm au-dessus (limite supérieure) et 2 cm (limite inférieure) au-dessous de la jonction œso-gastrique. Cette entité correspond aux adénocarcinomes du cardia vrai.
- Type III :** lésion du cardia à localisation gastrique prédominante dont le centre tumoral est situé entre 2 cm et 5 cm au-dessous de la jonction œso-gastrique : il s'agit d'un cancer gastrique sous-cardial.



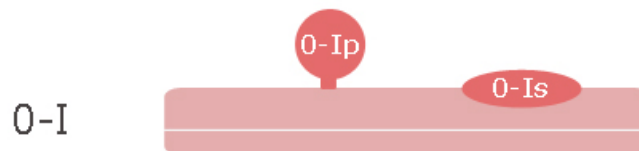
Classification des cancers du cardia selon Siewert :

- Le type est défini en fonction de la distance entre le centre de la tumeur et la ligne Z
 - 5 à - 1 cm : Siewert I (adénocarcinome sur endobrachyœsophage)
 - 1 à + 2 cm : Siewert II (vrai adénocarcinome du cardia)
 - + 2 à + 5 cm : Siewert III (adénocarcinome gastrique sous-cardial).

5.4. Classification de Paris des lésions œsophagiennes superficielles

(The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions, 2002)

5.4.1. Classification morphologique



- 0.Ip** : lésion en relief, pédiculée
- 0.Is** : lésion en relief, sessile



- 0.IIa** : lésion plane légèrement surélevée, la hauteur étant inférieure à la hauteur des cuillers d'une pince à biopsie fermée (2,5 mm)
- 0.IIb** : lésion plane non surélevée, repérable par son caractère dyschromique



- 0.IIc** : lésion plane légèrement déprimée



- 0.III** : lésion creusante

5.4.2. Classification histologique

- m1** (Tis) : intra-épithélial (= *in situ*)
- m2** (pT1a) : atteinte de la lamina propria
- m3** (pT1a) : atteinte de la musculaire muqueuse
- sm1** (pT1b) : atteinte du premier tiers de la sous muqueuse, évalué à 500 µm pour l'adénocarcinome superficiel sur endobrachyœsophage (EBO)

- **sm2** (pT1b) : atteinte du 2^{ème} tiers de la sous muqueuse
- **sm3** (pT1b) : atteinte du 3^{ème} tiers de la sous muqueuse

5.5. Classification échoendoscopique

- **u** (ou **us**) **T1** : tumeur limitée à la muqueuse (3^{ème} et 5^{ème} couche hyperéchogène intacte)
- **uT2** : tumeur atteignant la musculuse sans la dépasser (5^{ème} couche hyperéchogène intacte)
- **uT3** : tumeur dépassant la séreuse (5^{ème} couche hyperéchogène franchie)
- **uT4** : envahissement d'un organe de voisinage
- **uN0** : pas d'adénopathie d'allure néoplasique
- **uN+** : adénopathie d'allure néoplasique (ronde, hypoéchogène, contours nets).

5.6. Classification histopathologique pTNM

- Elle est établie sur pièce opératoire.
Les catégories pT, pN et pM correspondent aux catégories T, N et M.
- **pN0** : (sur N exploré) l'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 15 ganglions lymphatiques. Classer pN0 si les ganglions ne sont pas envahis, même si le nombre de 15 ganglions n'est pas atteint.
- **Symbole y** : dans tous les cas où la classification est effectuée durant ou après traitement néo-adjuvant, le cTNM ou le pTNM est précédé du préfixe y.
- **Symbole c** : le signe **TNM** ou **cTNM** correspond à la classification clinique pré-thérapeutique, résultat de l'imagerie, de l'endoscopie, des biopsies, de l'exploration chirurgicale et des autres examens complémentaires.
- **Symbole p** : le **pTNM** correspond à la classification histologique postopératoire, complétée ou modifiée par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgical et de l'examen histopathologique.

5.7. Classification OMS de l'état général

| | |
|----------|--|
| 0 | Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction |
| 1 | Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail |
| 2 | Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité <50 % de son temps |
| 3 | Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou chaise >50 % de son temps |
| 4 | Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence |

5.8. Compte-rendu d'anatomo-pathologie

- Cf. le [compte-rendu type](#).

6. Informations minimales pour présenter un dossier d'adénocarcinome de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage en RCP

(avant toute décision thérapeutique)

- Données socio-démographiques
- [État général OMS](#)
- Poids habituel et perte de poids, état nutritionnel
- Antécédents majeurs, en particulier cardiaques et artériels
- Endoscopie œsophagienne et biopsies
- Classification de Prague (C et M)
- [Classification de Paris](#) si lésion superficielle
- Localisation précise de la tumeur (classification de Siewert)
- Scanner cervico-thoraco-abdominal
- Stade déterminé par une échoendoscopie si possible (tumeur non sténosante)
- Compte-rendu anatomo-pathologique (biopsie ou pièce opératoire)
- Compte-rendu opératoire (si malade déjà opéré)
- Statut HER2 si maladie métastatique ou récidive.

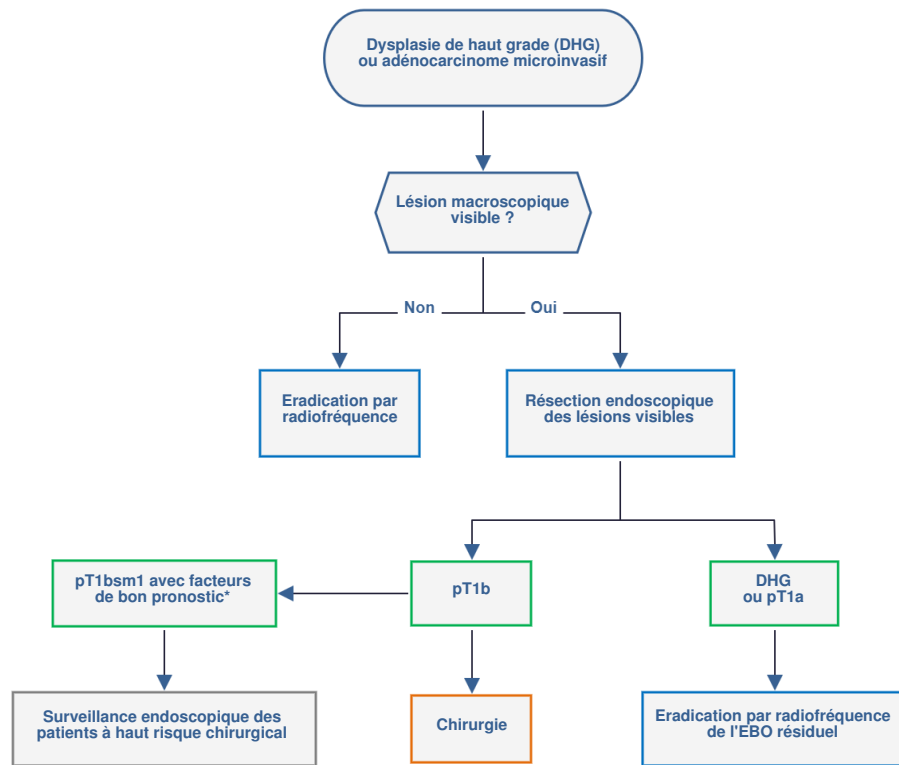
7. Arbres de décision

Trois situations de prise en charge sont disponibles :

7.1. Adénocarcinome in situ (Tism1) ou microinvasif (T1m2 et T1m3)

- C'est-à-dire **Tis** ou **T1a** du TNM
- Rappel : **une dysplasie de haut grade est un carcinome *in situ***.

7.1.1. Standard



* Facteurs de bon pronostic : bien ou moyennement différencié, absence d'embolie vasculaire ou lymphatique

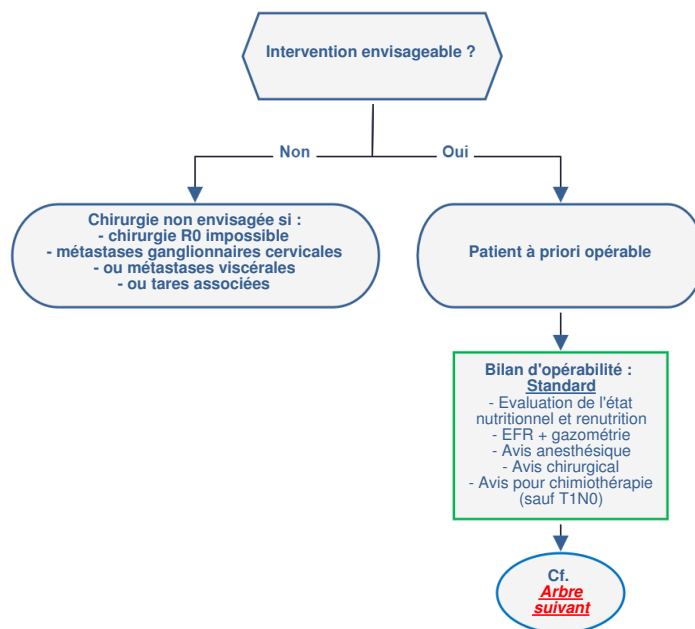
- Discussion en RCP avec les résultats de l'échoendoscopie et des biopsies multiples.

7.1.2. Option

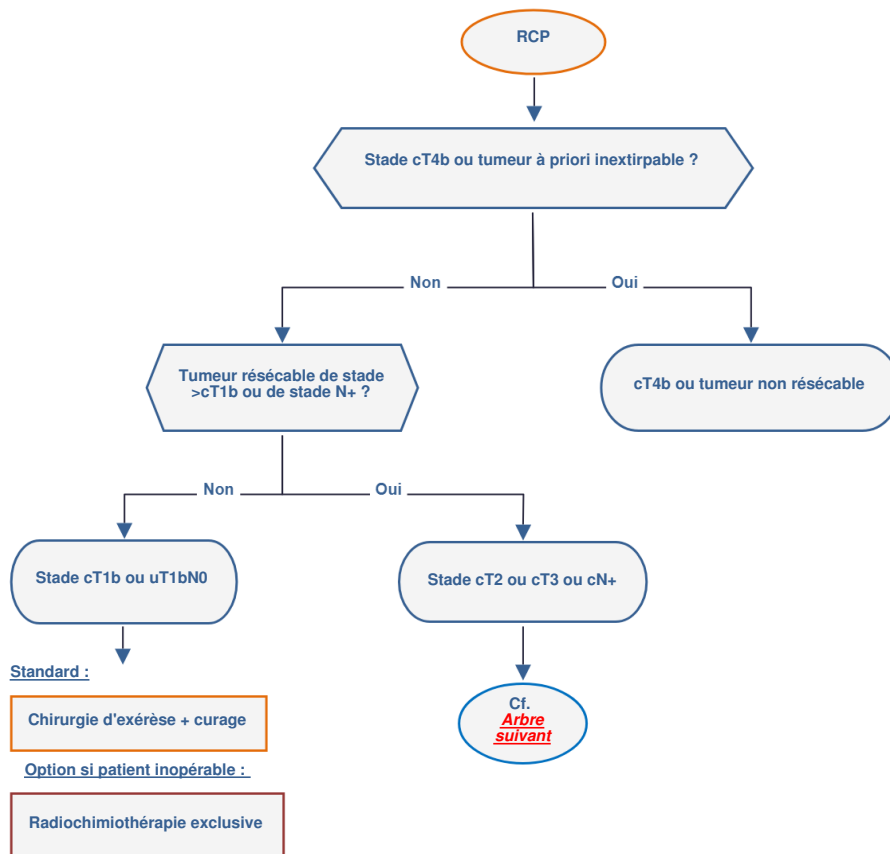
- **Choix à faire en RCP** : œsophagectomie subtotale.

7.2. Adénocarcinome invasif

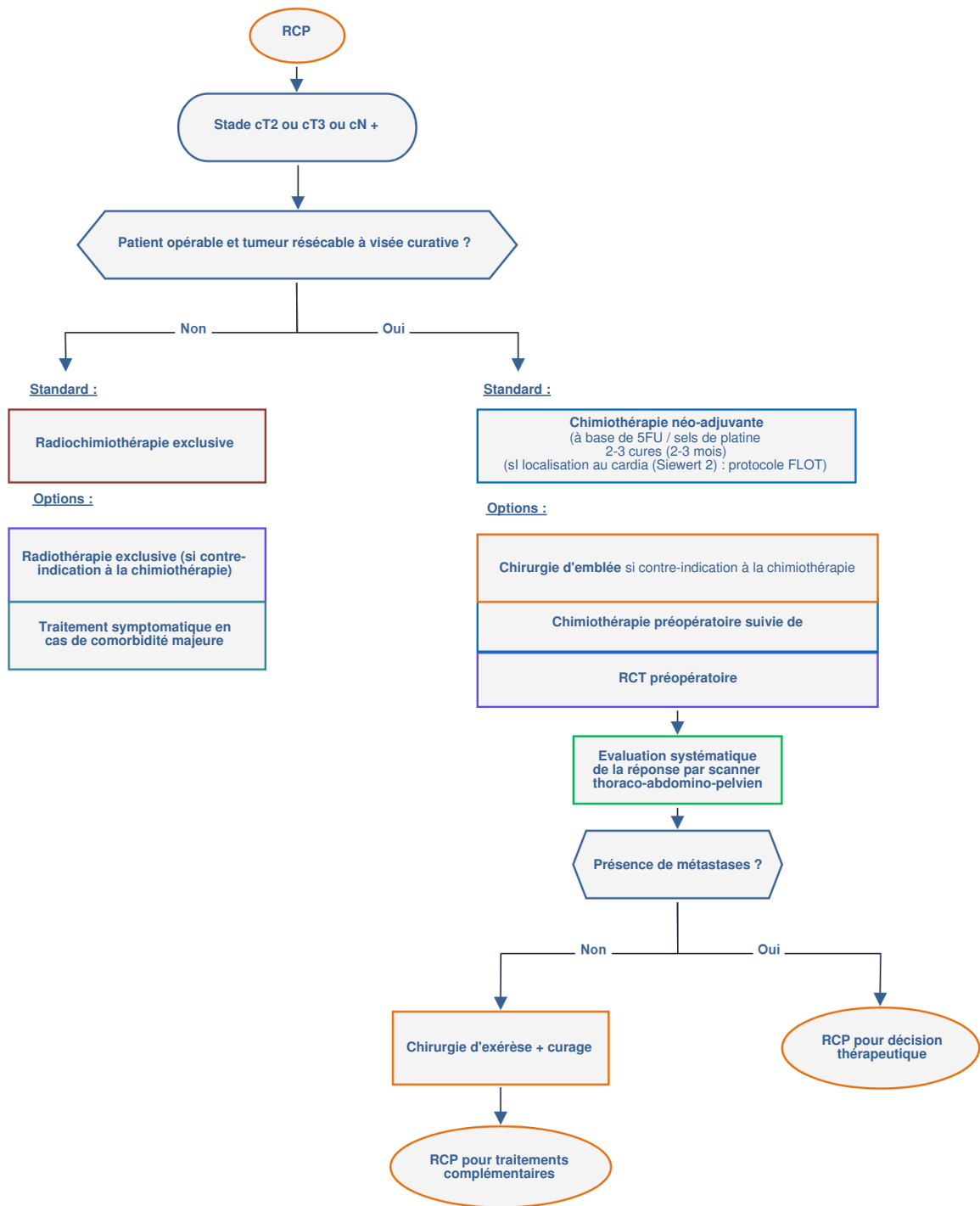
7.2.1. Arbre 1



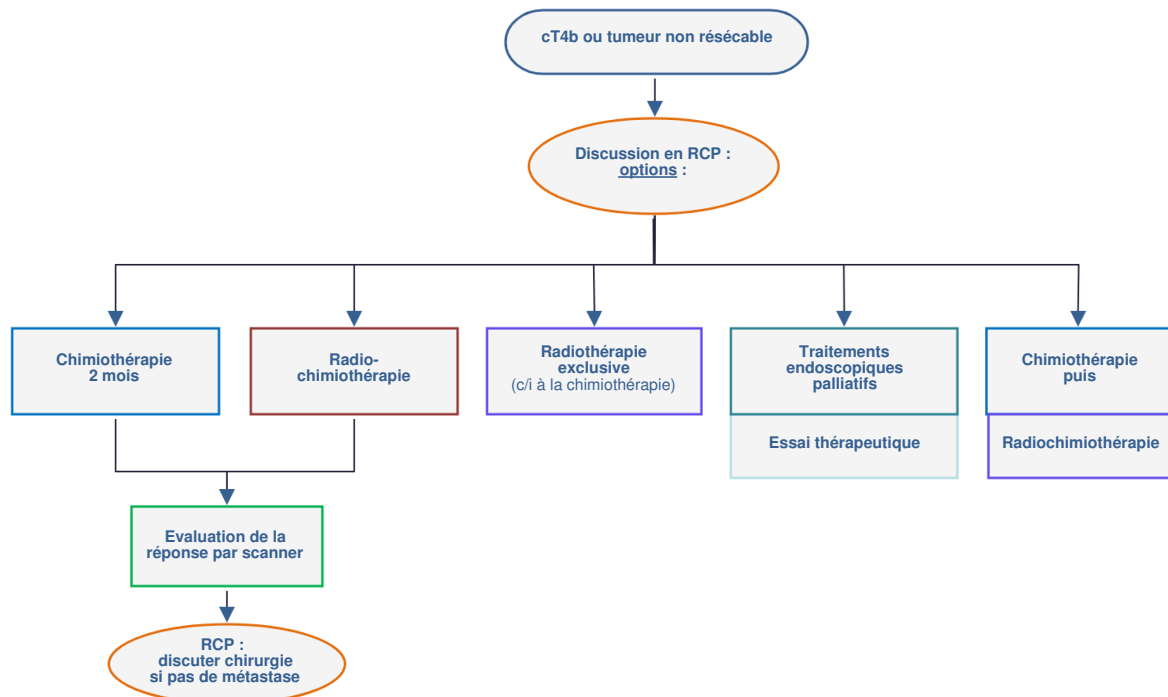
7.2.2. Arbre 2



7.2.3. Arbre 3



7.2.4. cT4b ou tumeur non résécable



7.2.5. Si envahissement trachéal ou bronchique :

Cf. référentiel carcinome épidermoïde de l'œsophage

7.3. Maladie métastatique viscérale

7.3.1. Standard

- Traitement symptomatique (discuter d'une prothèse œsophagienne si dysphagie).

7.3.2. Options

- Chimiothérapie palliative
- Radiochimiothérapie si tumeur en place
- Abstention thérapeutique
- Essai thérapeutique.

8. Mucosectomie

(Alvarez Herrero, 2010 ; Bories, 2017 ; Manner, 2008 ; Pimentel-Nunes, 2015 ; Spechler, 2014 ; Shaheen, 2009)

- Le traitement endoscopique est le traitement de référence en cas de carcinome *in situ* (Tis de la classification TNM ou T1m1) ou microinvasif (T1m2 ou T1m3). Il doit permettre l'exérèse de toutes les lésions visibles. En l'absence de lésion visible, un traitement d'éradication par radiofréquence devra être proposé.
- Le traitement endoscopique pour être efficace et éviter les récurrences locales, doit être effectué de préférence de manière complète en monobloc. Pour les lésions de plus de 2 cm ou bombantes, la technique de dissection sous-muqueuse (ESD) **sera à privilégier dans un centre expert**. Les meilleures indications sont les cancers intramuqueux (T1a) et à morphologie favorable (0-I et 0-II) dans la classification de Paris.
- Les critères de succès de la résection sont définis par des marges de résection profonde saine, la limitation de la lésion au niveau de la muqueuse (pT1a). Si l'examen de la pièce révèle une atteinte au-delà de la sous-muqueuse (pT1b) de moins de 500 µm (sm1), avec une exérèse curative (lésion bien différenciée, résection complète, monobloc avec des marges latérales et profondes saines et sans embole veineux et lymphatique), le traitement endoscopique peut être suffisant.
- En cas de résection endoscopique de la lésion tumorale, le traitement de la muqueuse de Barrett résiduelle doit être envisagé car le risque de lésion métachrone est estimé à 20 % à 2 ans. La radiofréquence est le traitement de référence dans cette situation.

9. Chirurgie

- Ce référentiel a été élaboré en intégrant la **recommandation** produite par la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT) intitulée "**Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales**". Elle a reçu le label INCa-HAS en février 2009. Le texte argumenté des recommandations (**version longue**) est disponible sur le site de l'**INCa** ainsi qu'une **version synthétique**.
- Seule une chirurgie à visée curative est envisageable (R0). Une chirurgie palliative n'a pas sa place sauf situation d'urgence (les résidus tumoraux seront alors clippés lors de l'intervention).

9.1. Bilan d'opérabilité standard

- Etat nutritionnel avec albuminémie et pré-albuminémie et CRP
- Exploration fonctionnelle respiratoire
- Score ASA
- Bilan hépatique
- Morpho-TEP
- **Score G8** permettant de sélectionner les patients âgés nécessitant une évaluation oncogériatrique ($G8 \leq 14$).

9.2. Recommandations

(Mariette, 2015 ; 2002 ; 2003 ; Barbour, 2007 ; Omluo, 2007)(Sasako, 2006)

- Sevrage alcool/tabac.
- Kinésithérapie respiratoire préopératoire.
- Renutrition préopératoire, au mieux, par voie entérale.
- Immunonutrition recommandée.
- Œsogastrectomie polaire supérieure avec plastie gastrique et lymphadénectomie cœliaque et médiastinale par double voie abdominale et thoracique droite (intervention de Lewis-Santi) (il n'y a pas de place pour la voie de gauche (Sweet)) et comportant l'exérèse monobloc :
 - du canal thoracique
 - des ganglions médiastinaux moyens
 - des ganglions médiastinaux inférieurs et cœliaques.
- Marge œsophagienne supérieure d'au moins 8 cm (incluant en outre la totalité de l'endobranchyœsophage). Marge inférieure d'au moins 5 cm. Un examen extemporané de la recoupe supérieure est une option à la recherche d'une résurgence tumorale sous-muqueuse.
- L'abord cœlioscopique pour la gastrolyse (suivi de la résection œsophagienne par thoracotomie) réduit la morbidité pulmonaire de moitié mais sans impact sur le nombre de décès postopératoire (étude MIRO).
- **Cas particuliers**

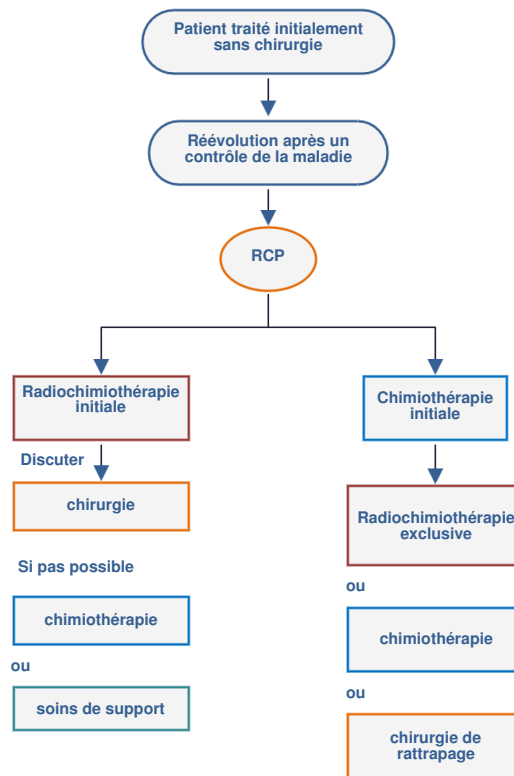
(Stein, 2007 ; Mariette, 2007)

 - dysplasie de haut grade (et si chirurgie indiquée), pTis ou pT1N0 : lambeau pédiculé de grêle ?
 - adénocarcinome avec limite gastrique : œsogastrectomie totale avec anse en Y selon Roux anastomosée sous la crosse de l'azygos.

9.3. Options

(Hulscher, 2002 ; Sauvanet, 2005)

- Œsogastrectomie totale (pour une tumeur envahissant le cardia avec extension gastrique) avec coloplastie ou anse en Y anastomosée à hauteur de la crosse de l'azygos.
- Œsophagectomie subtotale avec plastie colique.
- Œsophagectomie à thorax fermé (transhiatale) si la thoracotomie est contre-indiquée.
- Un adénocarcinome du cardia jugé non résécable est traité par chimiothérapie ou par radiochimiothérapie. Un contrôle de la maladie peut être obtenu par ces 2 traitements de façon durable.
- En cas de nouvelle progression après radiochimiothérapie, il peut se discuter une chirurgie de rattrapage si celle-ci est à but curative. Il n'y a pas de place pour une chirurgie palliative laissant en place des résidus macroscopiques. Cette chirurgie est risquée car la tumeur a reçu une dose de radiothérapie plus importante que pour un traitement préopératoire (50,4 Gy versus 41,4 Gy). Les tissus sont très remaniés.
- En cas de chimiothérapie première et de nouvelle progression, toutes les options sont possibles : reprise de chimiothérapie, radiochimiothérapie, et chirurgie de rattrapage précédée ou non d'un traitement néo-adjuvant.



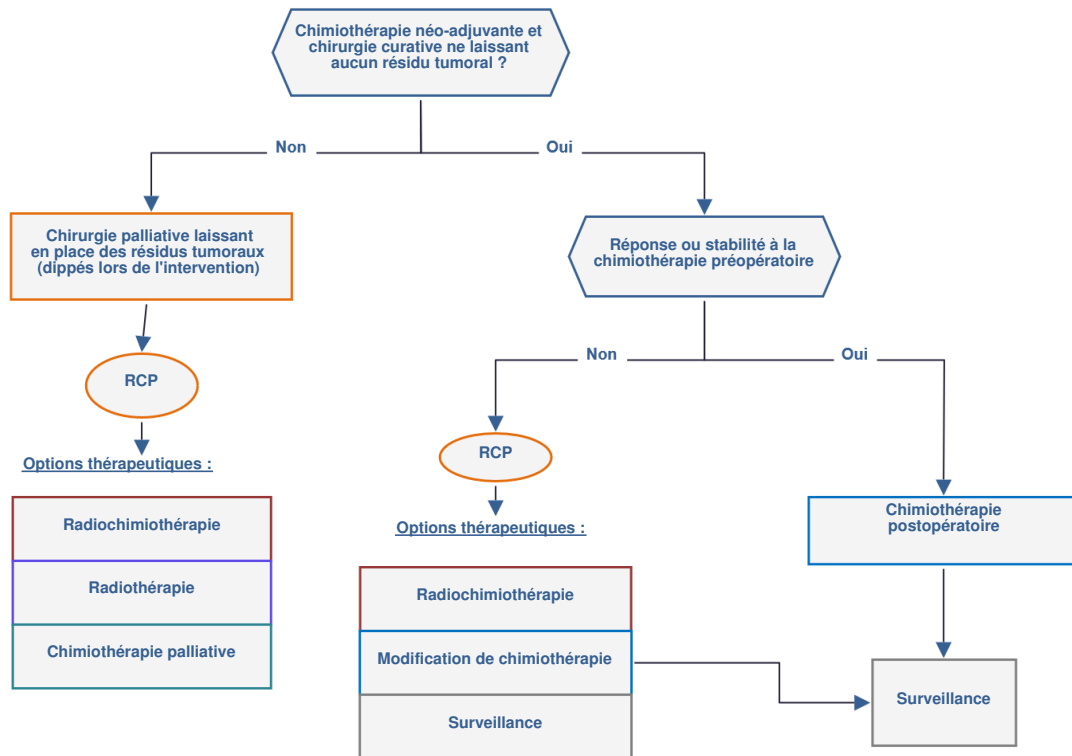
10. Chimiothérapie

10.1. Standard

- Nécessité d'un état général conservé : patient ambulatoire, OMS 0-2.
- Nutrition entérale si amaigrissement >15 %.
- [Mise en état dentaire](#).
- Évaluation de l'état cardiovasculaire avec avis cardiologique et bilan cardiaque (contre-indication si angor, infarctus <1 an ou ischémie réversible après repos au thallium-effort).
- Évaluation nutritionnelle pour la chimiothérapie postopératoire.
- Clairance de la créatinine et créatininémie.
- Hémogramme avec plaquettes.
- 5-Fluorouracile en perfusion continue + cisplatine ou oxaliplatine.
- Évaluation après 2 mois de traitement (scanner thoraco-abdominal avec injection avant et après chimiothérapie), transmettre les scanners à l'équipe chirurgicale si chimiothérapie préopératoire.
- Pour le détail des chimiothérapies, voir aussi le [thésaurus](#).

11. Traitements complémentaires

11.1. Si chimiothérapie néo-adjuvante, attitude après chirurgie



12. Radiothérapie

12.1. Standard

(Lazarescu, 2013 ; Minsky, 2002)

- 60 à 64 Gy (traitement exclusif seulement si chimiothérapie contre-indiquée) et 45 à 50 Gy avec chimiothérapie concomitante.
- Rx de plus de 10 MV, dosimétrie sur scanner, étalement et fractionnement classiques : 1,8 à 2 Gy/fraction, 5 fractions/semaine.
- Dose maximale à la moelle 45 Gy.
- Simulation virtuelle avec histogrammes dose-volume.
- Recommandation (tiers inférieur de l'œsophage) : patient 3 heures à jeun avant le scanner dosimétrique et les séances de radiothérapie.
- Au moins 3 faisceaux.
- Morpho-TEP pour préciser l'extension locale et ganglionnaire ainsi que les volumes cibles de la radiothérapie.
- Volume cible anatomo-clinique : tumeur avec marges de 3 à 5 cm de part et d'autre en hauteur et 1 à 2 cm latéralement et en antéropostérieur ; réduction du volume cible après 45 à 50 Gy ; marges adaptées avec l'aide du TEP-TDM.
- Nutrition 1 500 Kcal/jour par voie entérale (pose préalable d'une GEP ou d'une sonde nasogastrique si difficultés alimentaires).

12.2. Options

(Bosset, 2005 ; Casson, 1994)

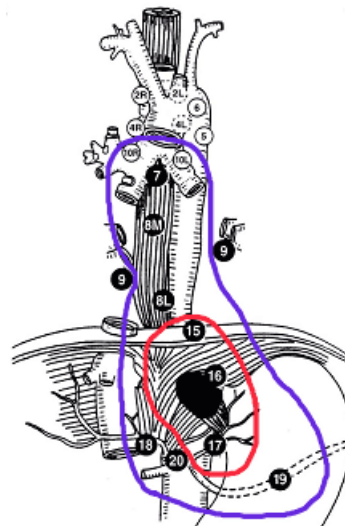
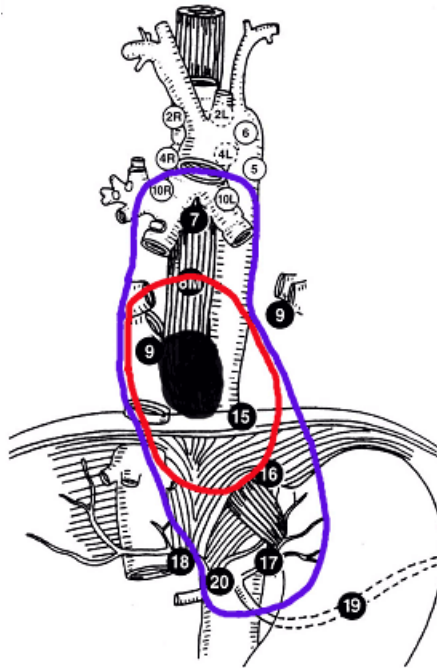
- Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI).
- Scanner 4D (en particulier pour les tiers inférieurs de l'œsophage).
- Prend en compte la situation tumorale et le risque ganglionnaire (Cf. schémas).

Siewert I

- CTV1 : tumeur macroscopique + ganglion à risque : groupes 10R, 10L, 8M, 8L, 9D, 15, 16, 17, 20
- CTV2 : tumeur macroscopique + marge de 2 cm dans l'axe crânio-caudal et de 1 cm dans le sens transversal.

Siewert II

- CTV1 : tumeur macroscopique + ganglions à risque 10R, 10 L, 8M, 8L, 15, 16, 17, 18, 19, 20
- CTV2 : tumeur macroscopique + marge de 2 cm dans l'axe crânio-caudal et de 1 cm dans le sens transversal.



Vue antérieure des sites ganglionnaires de drainage des cancers de l'œsophage
(Schémas adaptés de Casson AG et Bosset JF)

- a) Tumeur de type Siewert I
 - CTV1 : contourage violet
 - CTV2 : contourage rouge

- b) Tumeur de type Siewert II
 - CTV1 : contourage violet
 - CTV2 : contourage rouge

13. Traitements combinés

13.1. Radiochimiothérapie préopératoire

13.1.1. Standard

(van Hagen, 2012 ; van Heijl, 2008)

- 41,4 Gy en 23 fractions (5 fractions/semaine) chaque semaine pendant 5 semaines :
 - paclitaxel 50 mg/m² avec prémédication

- carboplatine AUC 2.
- Adaptation de doses :
 - selon hémogramme au jour du traitement : si leucocytes <1 000/mm³ ou plaquettes <50 000/mm³, report d'une semaine jusqu'à récupération
 - si neutropénie fébrile ou hémorragie sévère ou transfusion plaquettaire, arrêt de la chimiothérapie
 - mucite ou vomissements : report d'une semaine.

13.1.2. Options

- CTV1 36 à 40 Gy
- CTV2 45 Gy

13.2. Radiochimiothérapie exclusive

13.2.1. Standard

- Support nutritionnel >1500 calories/jour
- 50,4 Gy ; 1,8 Gy/fraction ; 5 fractions/semaine
- 1 seul CTV

13.2.2. Options

- CTV1 36 à 40 Gy ; 1,8 Gy/fraction ; 5 fractions/semaine
- CTV2 50,4 Gy ; 1,8 Gy/fraction ; 5 fractions/semaine

13.2.3. Chimiothérapie associée à la radiothérapie

- ECG préalable et évaluation du risque cardiovasculaire
- 5-Fluorouracile en perfusion continue + cisplatine ou oxaliplatine (Cf. [protocole correspondant](#))
- Hémogramme, créatinine avant chaque cure.

13.2.4. Surveillance en cours de traitement : 1 fois/semaine

- Statut OMS, poids, nutrition (NRI, nutritional Index)
- [Adaptation des doses](#) de chimiothérapie. Arrêt temporaire de la radiothérapie : état général, chute de poids ≥ 20 %.

13.3. Radiothérapie exclusive si contre-indication à la chimiothérapie

13.3.1. Pas de standard

13.3.2. Options

- CTV1 45 Gy
- CTV2 60 à 63 Gy

14. Surveillance

- La recherche systématique de métastases à distance n'a pas d'intérêt démontré.

14.1. Standard

- Surveillance clinique : poids, examen clinique, dysphagie
- Sevrage tabagique
- Autres examens complémentaires seulement si signes d'appel ou facteurs de risque
- Surveillance d'un endobrachyœsophage résiduel (le cas échéant).

14.2. Option

- Endoscopie œsophagienne annuelle.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien.

15. Bibliographie

- Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J *et al.*
Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer.
[J Clin Oncol. 2009;27:5062-7.](#)
- Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG *et al.*
Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens.
[Endoscopy. 2010 ;42:1030-6.](#)
- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H *et al.*
Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus.
[Ann Surg. 1994;220:364-72](#)

- Barbour AP, Rizk NP, Gonen M *et al.*
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome.
[Ann Surg. 2007 ; 246 :1-8.](#)
- Bories E, Barret M, Chaussade S *et al.*
Traitement endoscopique des carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage
[Acta Endosc. 2017.](#)
- Bosset JF, F Lorchel, G Manton *et al.*
Radiation and chemoradiation therapy for esophageal adenocarcinoma.
[J Surg Oncol 2005;92:239-245.](#)
- Casson AG, Rusch VW, Zankowicz N *et al.*
Lymph node mapping of esophageal cancer.
[Ann Thorac Surg 1994 ;58 :1560-70.](#)
- Choi J, Kim SG, Im JP *et al.*
Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer.
[Endoscopy. 2010;42:705-13.](#)
- Conroy T, Galais MP, Raoul JL *et al.*
Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial.
[J Clin Oncol. 2012;30,15 S, Part II, résumé LBA 4003.](#)
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM *et al.*
Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma : a meta-analysis.
[Lancet Oncol. 2007;8:226-34.](#)
- Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM *et al.*
Treatment outcomes of resected esophageal cancer.
[Ann Surg. 2002;236:376-84](#)
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG *et al.*
Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.
[N Engl J Med. 2002 ;347:1662-9.](#)
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM *et al.*
Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus.
[N Engl J Med. 2011; 365:1375-83.](#)
- JF Fléjou, M Svrcek.
Barrett's oesophagus - a pathologist's view.
[Histopathology. 2007;50:3-14.](#)
- Lazarescu I, Thureau S, Nkhali L *et al.*
Définition du volume cible anatomoclinique pour l'irradiation des cancers de l'œsophage.
[Cancer Radiother. 2013;17:453-60.](#)
- Levine DS, Blount PL, Rudolph RE *et al.*
Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus.
[Am J Gastroenterol. 2000;95:1152-7.](#)
- Lightdale CJ, Kulkarni KG.
Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer.
[J Clin Oncol 2005;23:4483-9.](#)
- Manner H, May A, Pech O *et al.*
Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: long-term results of endoscopic resection with a curative intent.
[Am J Gastroenterol 2008;103:2589-97.](#)

- Mariette C, Meunier B, Pezet D *et al.*
Hybrid minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicenter, open-label, randomized phase III controlled trial, the MIRO trial.
[J Clin Oncol 2015, 33\(suppl 3; abstr 5\).](#)
- Mariette C, Castel B, Toursel H *et al.*
Surgical management of and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia.
[Br J Surg. 2002 ; 89 :1156-63.](#)
- Mariette C, Piessen G, Triboulet JP.
Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma : role of surgery and other modalities.
[Lancet Oncol. 2007 ; 8 : 545-53.](#)
- Mariette C, Castel B, Balon JM *et al.*
Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction.
[Eur J Surg Oncol. 2003 ; 29 :588-93.](#)
- Medical Research Council oesophageal Cancer Working Group.
Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial.
[Lancet 2002;359:1727-33](#)
- 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.](#)
- Nath J, Moorthy K, Tanieri P *et al.*
Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma.
[Br J. Surg. 2008; 95:721-6.](#)
- Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB *et al.*
Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial.
[Ann Surg. 2007 ; 246 : 992-1000](#)
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T *et al.*
Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.
[Endoscopy. 2015 ;47:829-54.](#)
- Ruge M, Pizzi M, Castoro C.
Definition of Barrett's Esophagus Dysplasia: Are We Speaking the Same Language ?
[World J Surg. 2015;39:559-65.](#)
- Sauvanet A, Mariette C, Thomas P *et al.*
Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors.
[J Am Coll Surg. 2005 ;201:253-62](#)
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S *et al.*
Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502).
Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial.
[Lancet Oncol. 2006 ; 7 : 644-51.](#)
- Stein HJ, Hutter J, Feith M *et al.*
Limited surgical resection and jejunal interposition for early adenocarcinoma of the distal esophagus.
[Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2007 ; 19 : 72-8](#)
- Stahl M, Kataja VV, Oliveira J; ESMO Guidelines Task Force.
ESMO Minimal Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of esophageal cancer.
[Ann Oncol 2005;16 Suppl 1:i26-7.](#)
- Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF *et al.*
Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia.

- Sharma P, Dent J, Armstrong D *et al*
The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria.
Gastroenterology. 2006 ;131:1392-9.
- Siewert JR, Hölscher AH, Becker K *et al*
Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification
Chirurg. 1987;58:25-32.
- Siewert JR, Feith M, Stein HJ.
Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction : relevance of a topographic-anatomic subclassification.
J Surg Oncol. 2005;90:139-46.
- Siewert JR, Stein HJ.
Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection.
Dis Esophagus. 1996;9:173-82
- Spechler SJ, Souza RF.
Barrett's esophagus.
N Engl J Med. 2014;371:836-45.
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions : esophagus, stomach, and colon : november 30 to december 1, 2002.
Gastrointest Endosc 2003 ; 58(6 Suppl):S 3-43
- Thirion PG, Michiels S, Le Maître A, Tierney J on behalf of the MetaAnalysis of Chemotherapy in Esophagus Cancer Collaborative Group.
Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma.
J Clin Oncol. 2007;25, 18S (Suppl. Part I): résumé 4512
- Thomas CR, Berkey BA, Minsky BD *et al.*
Recursive partitioning analysis of pretreatment variables of 416 patients with locoregional esophageal cancer treated with definitive concomitant chemoradiotherapy on Intergroup and Radiation Therapy Oncology Group trials.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:1405-10.
- Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ *et al.*
Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.
N Engl J Med. 2012;366:2074-84.
- Van Heijl M, Van Lanschot JJ, Koppert LB *et al.*
Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS).
BMC Surg. 2008 Nov 26;8:21.
- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE *et al.*
Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma.
Gastroenterology 2003;125:1883-6.
- WHO classification of tumours. Tumours of the digestive system.
IARC press.
- Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L *et al*
Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:930-42

16. Thésaurus de protocoles de chimiothérapie

16.1. Chimiothérapie périopératoire des adénocarcinomes oesophagiens et de la jonction oesogastrique

16.1.1. Protocole FLOT

- 4 cycles préopératoires et 4 cycles postopératoires toutes les 2 semaines

| |
|--|
| Docétaxel : 50 mg/m ² IV dans 250 mL NaCl 0,9 % en 1 heure à J1 (précédé et suivi d'une |
|--|

prémédication^[1])

Oxaliplatine : 85 mg/m² IV **J1** dans 500 mL G5 % en 2 heures à **J1**

Acide folinique 200 mg/m² IV dans 250 mL NaCl 0,9 % en 30 min à J1

5-Fluorouracile : 2600 mg/m²/j IV en perfusion continue sur 24 heures à **J1**

Reprise à J15

↑ **Prémédication** : par exemple prednisolone orodispersible 20 mg : 50 mg matin et soir pendant 3 jours à débiter la veille du traitement (J0), et à J1 et J2.

- Les **facteurs de croissance** ont été recommandés en prophylaxie secondaire chez les patients présentant une neutropénie fébrile ou des interruptions de traitement en raison de la neutropénie ou de la leucopénie (risque de 5 % sur 128 patients inclus dans la phase II randomisée).
- **Adaptation de doses** :
 - Neutropénie fébrile ou thrombopénie avec saignements : réduire de 25 % les doses de docétaxel et d'oxaliplatine après prescription de G-CSF. Réduire les doses de 50 % si récidive.
 - Toxicité > grade 2 (diarrhée ou mucite en particulier) : réduire de 25 % les doses pour et de 50 % si les toxicités ont lieu après une première réduction de dose.
 - Toxicité neurologique : en cas de paresthésies ou de dysesthésies persistantes entre les cycles, réduire de 25 % l'oxaliplatine. En cas de paresthésies ou de dysesthésies accompagnées de douleurs ou d'une insuffisance fonctionnelle, réduire de 50 % l'oxaliplatine (si durée entre 7 et 14 jours) ou est supprimé dans d'autres cycles jusqu'à récupération (si toxicité persistante entre les cycles).

Référence :

- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C *et al.*
Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial.
[Lancet. 2019 Apr 10. pii: S0140-6736\(18\)32557-1.](#)

16.1.2. Protocole UNICANCER/FFCD

16.1.2.1. 5-Fluorouracile - Cisplatine

5-Fluorouracile 1 000 mg/m²/j IV en perfusion continue de **J1 à J5**

Cisplatine 100 mg/m² en IV à **J2** en 2 heures (ou 1 mg/mn)

Reprise à J29

- 2 à 3 cures en préopératoire, puis 3 à 4 cures en postopératoire si réponse (ou stabilité et ypN+)

Références

- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T *et al.*
Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.
[J Clin Oncol. 2011;29:1715-21.](#)

16.1.3. Protocole MAGIC

16.1.3.1. ECF

Epirubicine 50 mg/m² à **J1** tous les 21 jours

Cisplatine 60 mg/m² à **J1** tous les 21 jours

5-Fluorouracile 200 mg/m²/j IV **en continu** sur 21 jours

- 3 cures en préopératoire, puis 3 cures en postopératoire si réponse ou stabilité et si l'état général le permet.

Référence

- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN *et al.*
Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.
[N Engl J Med 2006;355:11-20.](#)

16.1.4. protocoles REAL 2

16.1.4.1. Protocoles EOX et ECX

Référence

- D. Cunningham, N Starling, S.Rao, Iveson T *et al.*
Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom

EOX

Epirubicine 50 mg/m² ; IV **J1 toutes les 3 semaines**
Capecitabine 625 mg/m² ; p.o 2 fois par jour en continu pendant toute la durée de la chimiothérapie
Oxaliplatine 130 mg/m² en 2 heures ; IV **J1 toutes les 3 semaines.**

ECX

Epirubicine : 50 mg/m² ; IV **J1 toutes les 3 semaines**
Capecitabine : 625 mg/m² ; p.o 2 fois par jour **en continu** pendant toute la durée de la chimiothérapie
Cisplatine : 60 mg/m² ; IV **J1 toutes les 3 semaines** (avec hyperhydratation)

- 3 cures en préopératoire, puis 3 cures en postopératoire si réponse ou stabilité et si l'état général le permet.

16.1.5. Protocole MRC

- 2 cures préopératoires de 5-Fluorouracile + Cisplatine
- Chirurgie si possible 3 à 5 semaines après le début de la dernière cure
- Critères d'adaptation de doses non publiés

5-Fluorouracile 1 000 mg/m²/jour en perfusion continue de **J1 à J4**

Cisplatine 80 mg/m² à **J1** en 1 à 2 heures
(avec hyperhydratation et antiémétiques)

Reprise à J22

Références

- Medical Research Council œsophageal Cancer Working Group.
Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in œsophageal cancer : a randomised controlled trial.
Lancet 2002;359: 1727-33.
- Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI *et al.*
Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer.
J Clin Oncol. 2009;27: 5062-7.

16.1.6. FOLFOX 4

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h à **J1**
Acide folinique 200 mg/m² (ou **Acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 h en perfusion en Y
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m²
puis **5-Fluorouracile** 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h à **J1 et J2**
Reprise à J15
12 cures en adjuvant

Traitement associé

- Afin de limiter la neurotoxicité, il est recommandé d'injecter une perfusion de gluconate de calcium 1 g et de sulfate de magnésium 1 g en 15 minutes avant et après la perfusion d'oxaliplatine.

Adaptation de doses

- **Selon toxicité dans l'intercure**
 - Toxicité neurologique
 - FOLFOX 4 : échelle spécifique de neurotoxicité
Grade 1 : Dysesthésies/paresthésies de courte durée avec régression complète avant le cycle suivant
Grade 2 : Dysesthésies/paresthésies persistant entre 2 cycles, sans gêne fonctionnelle
Grade 3 : Gêne fonctionnelle
 - Grade 2 : réduire oxaliplatine à 75 mg/m²
Grade 3 ou paresthésies douloureuses : arrêter l'oxaliplatine
 - Autres toxicités de grade 3 ou 4 (par exemple neutropénie ou thrombopénie ou diarrhée ou mucite) :
Réduire l'oxaliplatine à 75 mg/m²

Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m²

Réduire le 5-Fluorouracile continu/22 h à 500 mg/m²

- Toxicité cutanée de grade 3-4 : réduire seulement le 5-Fluorouracile
- Toxicité cardiaque, cérébelleuse ou allergie de grade 3-4 : arrêt de la chimiothérapie.

- **Le jour de la reprise du cycle J1**

- Il faut 1 500 PNN/mm et 100 000 plaquettes/mm pour reprendre le cycle.

Référence

- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L *et al.*
Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.
[N Engl J Med 2004; 350 : 2343-51.](#)

16.2. Radiochimiothérapie préopératoire

- 41,4 Gy en 23 fractions (5 fractions/semaine) avec chaque semaine pendant 5 semaines :
 - Paclitaxel 50 mg/m² avec prémédication
 - Carboplatine AUC 2
- Adaptation de doses :
 - selon hémogramme au jour du traitement : si leucocytes <1 000/mm³ ou plaquettes <50 000/mm³, report d'une semaine jusqu'à récupération
 - si neutropénie fébrile ou hémorragie sévère ou transfusion plaquettaire, arrêt de la chimiothérapie
 - mucite ou vomissements : report d'une semaine

Référence

- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ *et al.*
Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.
[N Engl J Med. 2012; 366:2074-84.](#)

16.3. Radiochimiothérapie exclusive par FOLFOX ou 5-Fluorouracile et Cisplatine

- Radiochimiothérapie avec FOLFOX modifié
 - radiothérapie 50,4 Gy + 6 cures de FOLFOX modifié à 14 jours d'intervalle (3 cures pendant la radiothérapie débutant à J1, et 3 cures après la radiothérapie)
 - FOLFOX modifié :

Oxaliplatine 85 mg/m² à **J1**

Acide folinique 200 mg/m² à **J1**

5-FU en bolus 400 mg/m² à **J1**

5-FU continu 800 mg/m²/jour à **J1 et J2**

Référence

- Conroy T, Galais MP, Raoul JL *et al.*
Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil/cisplatin in patients with oesophageal cancer: final results of a randomised, phase 2/3 intergroup trial (PRODIGE 5/ACCORD 17)
[Lancet Oncol. 2014;15:305-14.](#)

- Radiochimiothérapie avec 5-Fluorouracile et Cisplatine

(Protocole du RTOG dit Herskovic, avec radiothérapie 50,4 Gy)

5-Fluorouracile 1 000 mg/m² en perfusion continue de 96 h de **J1 à J4**

Cisplatine 75 mg/m² à **J1** (avec hyperhydratation et antiémétiques) en 1 à 2 heures
(ou 1 mg/mn)

Reprise à J29 ou à J22

- **Schéma original d'Herskovic : chimiothérapie semaines 1, 5, 8 et 11**

| | | | | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| Semaines | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Rayons | x | x | x | x | x | | | | | | |

Référence

- 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.
- **Variante de Minsky** : essai INT 123 (même efficacité et moins de reports de traitement) : la chimiothérapie est effectuée au cours des **semaines 1, 5, 9 et 12**.

Référence

- 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.

ADAPTATIONS DE DOSES (selon publication de Minsky)

- Toxicité de grade 3-4 dans l'intercure
 - Report d'une semaine
 - Reprise lorsque la toxicité a diminué à un grade 2 ou moins.
- Modifications selon toxicité hématologique à la reprise de la cure
 - Leucocytes >3 000/mm³ et plaquettes >75 000/mm³ : pleines doses
 - Leucocytes entre 2 000/mm³ et 3 000/mm³, ou plaquettes entre 75 000/mm³ et 100 000/mm³ : demi dose de 5-Fluorouracile et de Cisplatine (poursuite de la radiothérapie à l'identique)
 - Leucocytes <2 000/mm³ ou plaquettes <75 000/mm³ : interruption de la chimiothérapie et de la radiothérapie.
- Toxicité hématologique dans l'intercure
 - Si leucocytes <1 000/mm³ ou plaquettes <75 000/mm³ au nadir, réduction de dose de 25 % pour le 5-Fluorouracile et le Cisplatine.
- Toxicité rénale
 - Si clearance à la créatinine entre 55 et 65 mL/min ou créatininémie entre 16 mg/L (141 µmol/L) et 20 mg/L (177 µmol/L) : réduction de dose de 50 % du Cisplatine
 - Si clearance à la créatinine <50 mL/min : arrêt du Cisplatine et du 5-Fluorouracile jusqu'à amélioration de la fonction rénale.
- Mucite sévère
 - Réduction de 25 % du 5-Fluorouracile pour le cycle suivant
 - Interruption du 5-Fluorouracile pour le cycle, s'il est en cours.

16.4. Chimiothérapie exclusive (maladie métastatique ou récidives)

Voir le référentiel [Estomac](#).

17. Essais cliniques

- **CONCORDE** : [Essai de phase 2-3 randomisé évaluant l'efficacité d'une radiothérapie à dose élevée associée à une chimiothérapie de type FOLFOX-4, chez des patients ayant un cancer de l'oesophage.](#)
 - Status : Fermé (07-06-2011 - 25-04-2020)
 - Promoteur : Centre Georges-François Leclerc Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Dijon
- **EPIC** : [Etude de phase III, randomisée, multicentrique, évaluant l'impact sur la survie globale d'une prise en charge palliative précoce chez des patients ayant un cancer métastatique du haut appareil digestif traité par une chimiothérapie de première ligne.](#)
 - Status : Ouvert (10-10-2016 - 31-10-2022)
 - Promoteur : Centre Oscar Lambret Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Lille
- **ESOSTRATE - PRODIGE 32** : [étude randomisée de phase 2-3 évaluant la chirurgie systématique par rapport à une surveillance simple pouvant être associée à une chirurgie de recours, chez des patients ayant un cancer de œsophage opérable en réponse clinique complète après une radio-chimiothérapie.](#)
 - Status : Ouvert (01-08-2015 - 30-03-2023)
 - Promoteur : CHU Dijon
- **FREGAT** : [Constitution d'une base de données clinico-biologique nationale française des cancers oeso-gastriques](#)

- Status : Ouvert (01-06-2014 - 01-05-2027)
- Promoteur : CHU LILLE
- **GASTFOX-PRODIGE 51** : Essai de phase III randomisé évaluant le FOLFOX avec ou sans docetaxel (TFOX) en 1ere ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes oeso-gastriques localement avancés ou métastatiques
 - Status : Ouvert (22-05-2018 - 31-08-2022)
 - Promoteur : FFCD
- **KEYNOTE-585** : Étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité du pembrolizumab associé à une chimiothérapie (XP ou FP) avec celle d'un placebo associé à une chimiothérapie (XP ou FP) en traitement néoadjuvant et adjuvant chez des patients ayant un adénocarcinome de l'estomac ou un adénocarcinome de la jonction gastrooesophagienne.
 - Status : Ouvert (09-10-2017 - 26-07-2023)
 - Promoteur : BRISTOL MYERS SQUIBB
- **OSAGE** : Etude multicentrique de phase I/II de radiochimiothérapie (carboplatine, paclitaxel et radiothérapie) dans les cancers de l'œsophage du sujet âgé
 - Status : Ouvert (12-04-2016 - 30-04-2024)
 - Promoteur : CHRU de Besançon
- **SOCRATE - PRODIGE 55** : Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité d'une seconde ligne de chimiothérapie par du ramucirumab en association avec du paclitaxel ou non chez des patients âgés ayant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique, métastatique ou localement avancé, non résecable.
 - Status : Ouvert (15-09-2018 - 15-12-2022)
 - Promoteur : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
- **THEODORA** : Evaluation de la radiosensibilité de patients atteints de cancer éligibles à une radiothérapie ou radio-chimiothérapie préopératoire (Tumour and HEalthy tissues DOse-response and Radiosensitivity Assays)
 - Status : Ouvert (31-10-2016 - 31-07-2020)
 - Promoteur : Centre Léon Bérard