

# Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction œsogastrique

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC) et du Grand Est (NEON), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 27 janvier 2022.

## 1. Généralités

- Cette référence concerne les adénocarcinomes *in situ* et invasifs de l'œsophage, Siewert I et II.
- Elle 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 la référence [Estomac](#).

## 2. Anatomico-pathologie

(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"><li>• 4.1 Adénome/dysplasie de haut grade</li><li>• 4.2 Carcinome <i>in situ</i> ou carcinome intra-épithélial (non invasif)</li><li>• 4.3 Suspicion de carcinome invasif</li><li>• 4.4 Carcinome intramuqueux</li></ul>
5	Néoplasie invasive envahissant la sous-muqueuse et au-delà.

- **Fiche standardisée INCa - Compte-rendu anatomico-pathologique :** [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 multiples.

### 3.1. Interrogatoire

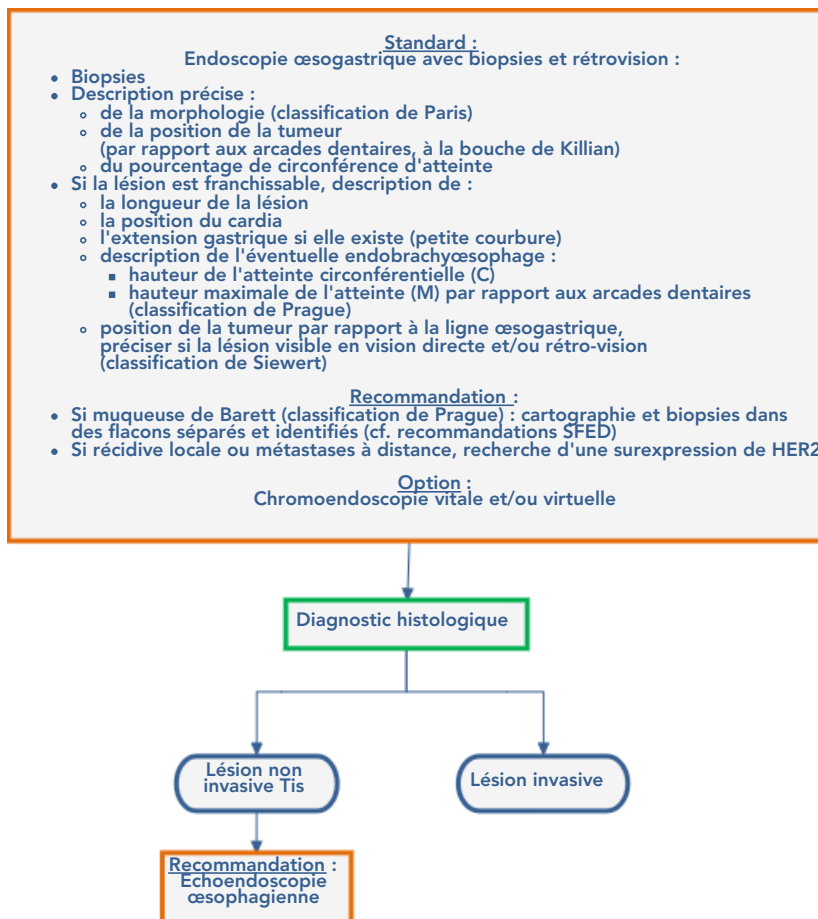
- [Etat général OMS](#)
- Poids actuel, poids habituel, indice de masse corporelle (IMC)
- % d'amaigrissement sur les 6 derniers mois
- Degré de dysphagie avec date de début
- Douleurs thoraciques
- Antécédents personnels : reflux gastro-œsophagien ? Autre ?
- Consommation d'alcool (g/j) et de tabac (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

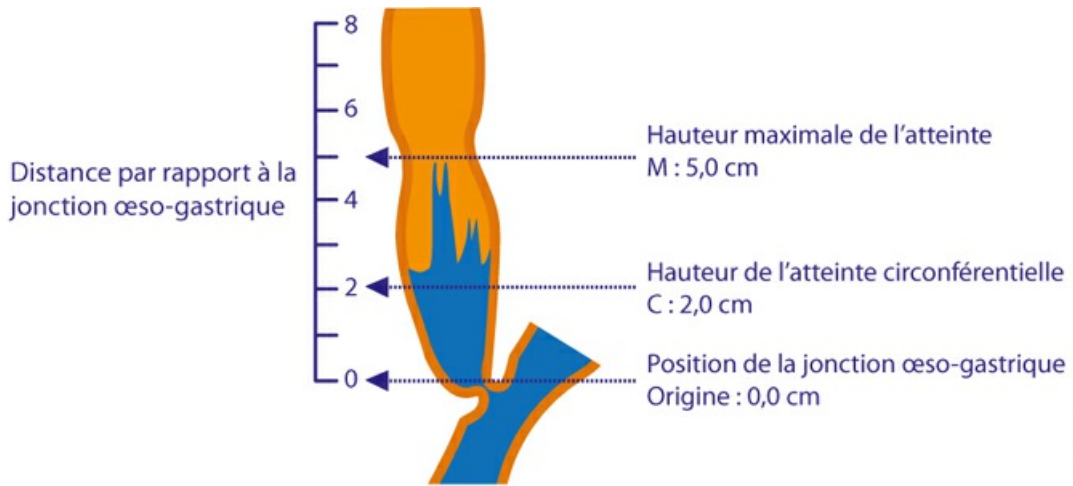
(Sharma, 2006 ; Spechler, 2014)



### 3.4. Description d'un endobrachyœsophage selon la classification de Prague

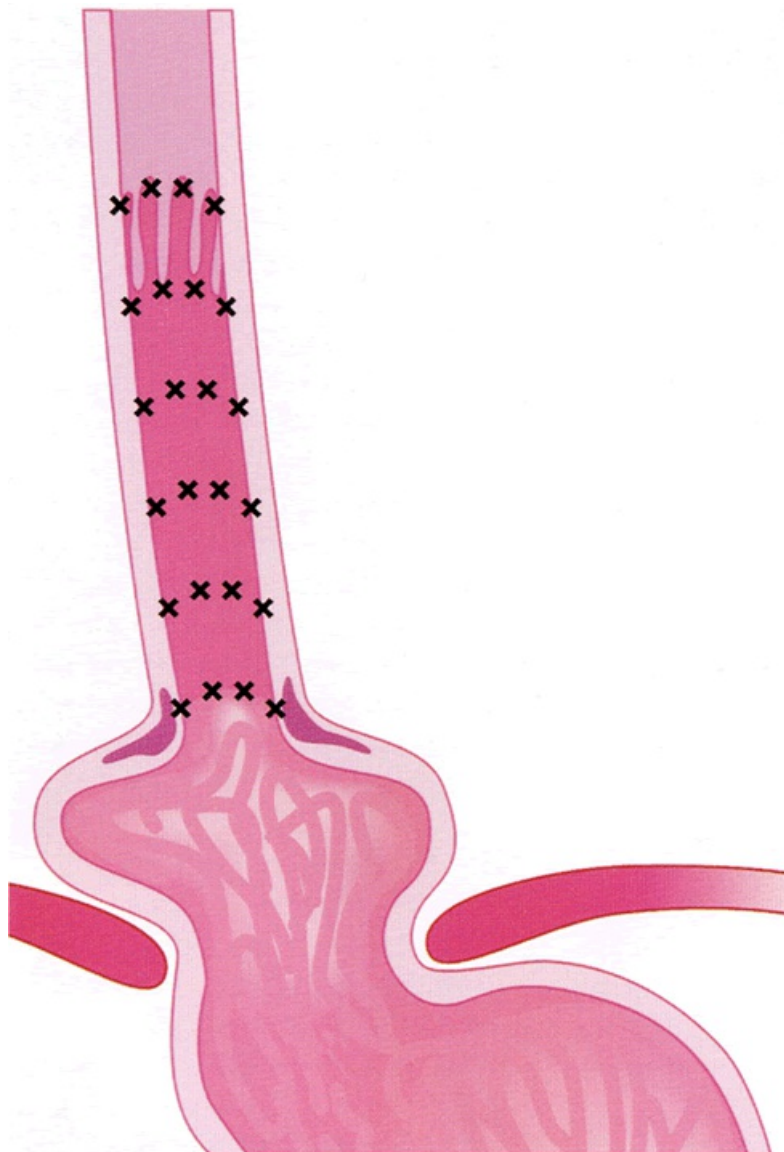
(Sharma, 2006)

- 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'endobrachyœsophage

(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
- TEP-TDM au 18F-FDG si traitement à visée curative possible ou si radiochimiothérapie première pour adapter le champ d'irradiation, 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.

Le diagnostic de dénutrition nécessite la présence d'au moins 1 critère phénotypique et 1 critère étiologique. Ce diagnostic est un préalable obligatoire avant de juger de sa sévérité. Il repose exclusivement sur des critères non biologiques.

Les critères phénotypiques sont les suivants :

- perte de poids  $\geq 5\%$  en 1 mois ou  $\geq 10\%$  en 6 mois ou  $\geq 10\%$  par rapport au poids habituel avant le début de la maladie
- IMC  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- réduction quantifiée de la masse et/ou de la fonction musculaires.

3 Méthodes et seuils proposés selon les données les plus récentes à disposition

Méthodes de mesure	Hommes	Femmes
Force de préhension (dynamomètre) en kg	<26	<16
Vitesse de marche (m/s)	<0,8	<0,8
Indice de surface musculaire en L3 en $\text{cm}^2/\text{m}^2$ (scanner, IRM)	52,4	38,5
Indice de masse musculaire en $\text{kg}/\text{m}^2$ (impédancemétrie)	7,0	5,7
Indice de masse non grasse (impédancemétrie) en $\text{kg}/\text{m}^2$	<17	<15
Masse musculaire appendiculaire (DEXA) en $\text{kg}/\text{m}^2$	7,23	5,67

Les critères étiologiques sont les suivants :

- réduction de la prise alimentaire  $\geq 50\%$  pendant plus d'1 semaine ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport :
  - à la consommation alimentaire habituelle quantifiée
  - ou aux besoins protéino-énergétiques estimés.
- absorption réduite (malabsorption/maldigestion)
- situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) :
  - pathologie aiguë ou
  - pathologie chronique évolutive ou
  - pathologie maligne évolutive.

Diagnostic de la Dénutrition de L'enfant et de L'adulte. Méthode.

Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations pour la pratique clinique, 2019, p. 11-12.

### 4.2. Options

(Choi, 2010 ; Nath, 2008)

- Examen ORL si facteurs de risques (tabac et/ou alcool)
- Si adénopathie cervicale : ponction éventuellement échoguidée
- Fibroscopie trachéobronchique si doute sur un envahissement de l'arbre respiratoire à l'imagerie
- 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  $\pm$  une chambre implantable.

## 5. Classifications

### 5.1. Description de l'œsophage (TNM 8<sup>ème</sup> 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 18-19 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 : sous 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 épicentre est dans les 2 cm au-dessus du cardia (Siewert I et II). Si leur épicentre 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 jonction œsogastrique mais sans extension œsophagienne, ils sont considérés comme des tumeurs de l'estomac.

### 5.2. Classification clinique TNM (8<sup>ème</sup> 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.

T	
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 (-4 % de N+)
T1b	La tumeur envahit la sous-muqueuse (de 30 à 60 % de N+)
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.

N	
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

M	
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

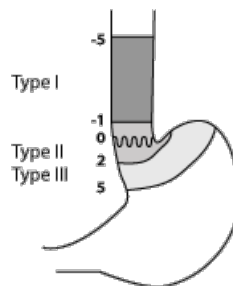
Stades	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
Stade IIB	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
Stade IIIB	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stade IVA	T4a	N2	M0
	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1

## 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 au-dessous (limite inférieure) de la jonction œsogastrique. 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 œsogastrique : 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 endobranchyœsophage)
  - - 1 à + 2 cm : Siewert II (vrai adénocarcinome du cardia)
  - + 2 à + 5 cm : Siewert III (adénocarcinome gastrique sous-cardial).
- 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 I et II). Si leur épicode est dans l'estomac à plus de 2 cm de la jonction œsogastrique ou si l'épicode est gastrique à moins de 5 cm de la jonction œsogastrique mais sans extension œsophagienne, ils sont considérés comme des tumeurs de l'estomac.

## 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

- **Cancer T1 muqueux :**
  - **m1** (Tis) : intra-épithélial (= *in situ*)
  - **m2** (pT1a) : atteinte de la lamina propria
  - **m3** (pT1a) : atteinte de la musculaire muqueuse
- **Cancer T1 sous-muqueux :**
  - **sm1** (pT1b) : atteinte du premier tiers de la sous muqueuse, évalué à 500 µm pour l'adénocarcinome superficiel sur endobranchyœsophage (EBO)
  - **sm2** (pT1b) : atteinte du 2<sup>ème</sup> tiers de la sous muqueuse
  - **sm3** (pT1b) : atteinte du 3<sup>ème</sup> tiers de la sous muqueuse

## 5.5. Classification échoendoscopique

- **u** (ou **us**) **T1** : tumeur limitée à la muqueuse (3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> couche hyperéchogène intacte)
- **uT2** : tumeur atteignant la musculuse sans la dépasser (5<sup>ème</sup> couche hyperéchogène intacte)
- **uT3** : tumeur dépassant la séreuse (5<sup>ème</sup> 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 avec imagerie disponible (PACS)
- Stade déterminé par une échoendoscopie si petites tumeurs et N0 M0 sur l'imagerie
- Compte-rendu anatomo-pathologique (biopsie ou pièce opératoire)
- Compte-rendu opératoire (si malade déjà opéré)
- Statut HER2 systématique si maladie métastatique ou récidive
- Statuts MSI et HER2 en vue d'inclusion dans un essai.

## 7. Arbres de décision

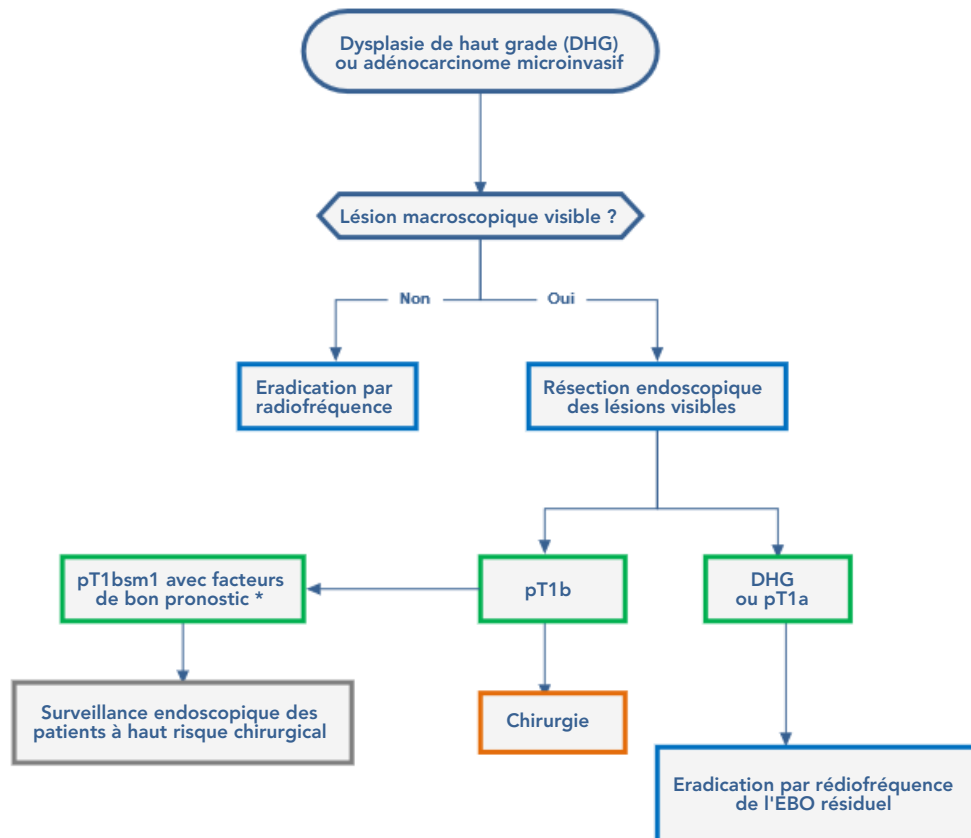
Trois situations de prise en charge sont disponibles :

### 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

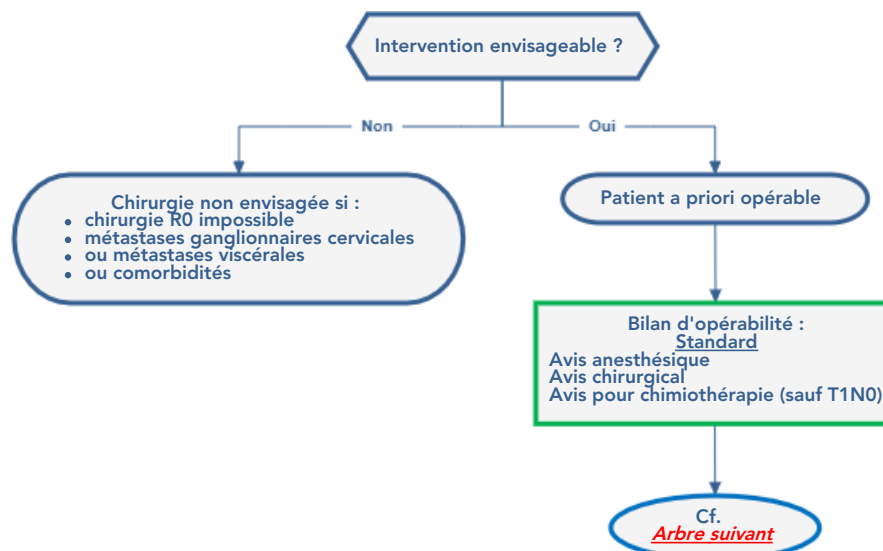
- Discussion en RCP avec les résultats de l'échoendoscopie et des biopsies multiples

### 7.1.2. Option

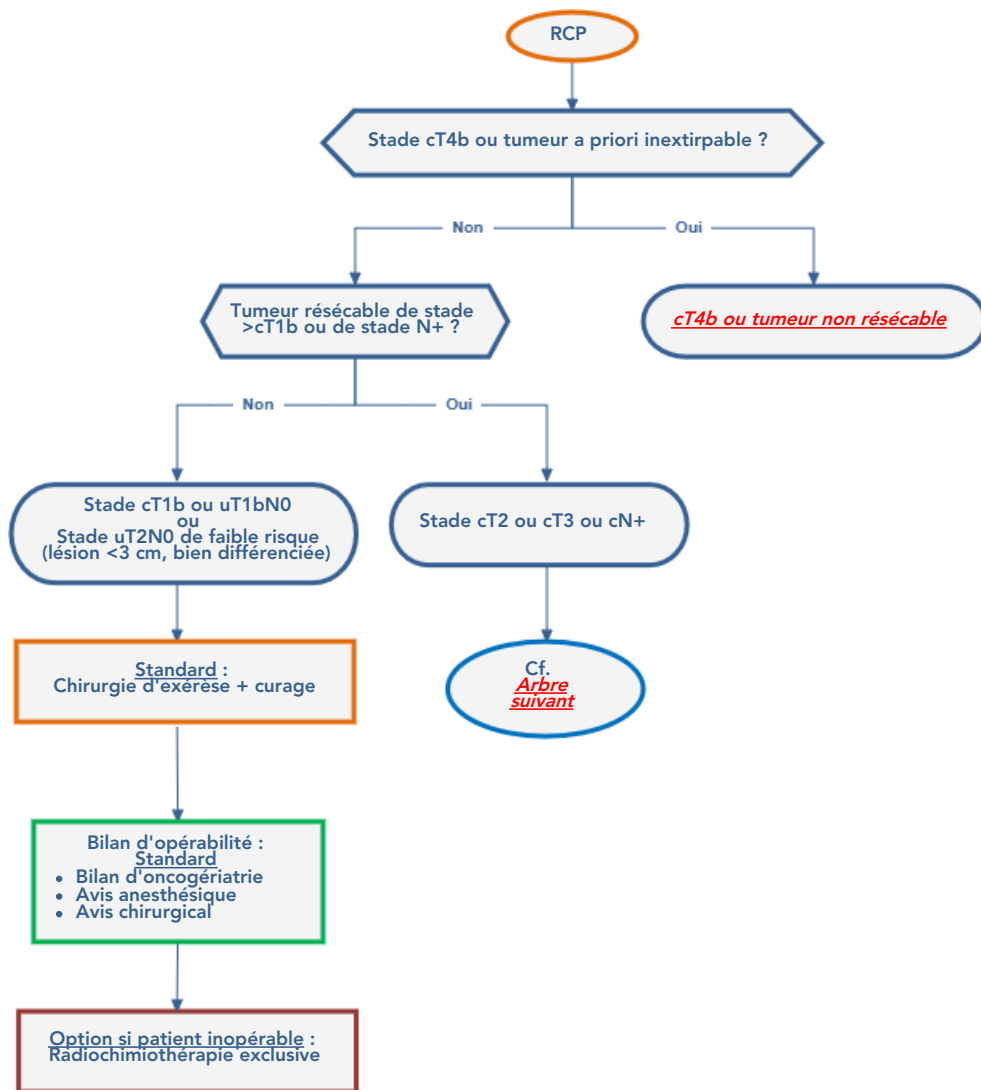
- **Choix à faire en RCP** : œsophagectomie subtotale.

## 7.2. Adénocarcinome invasif

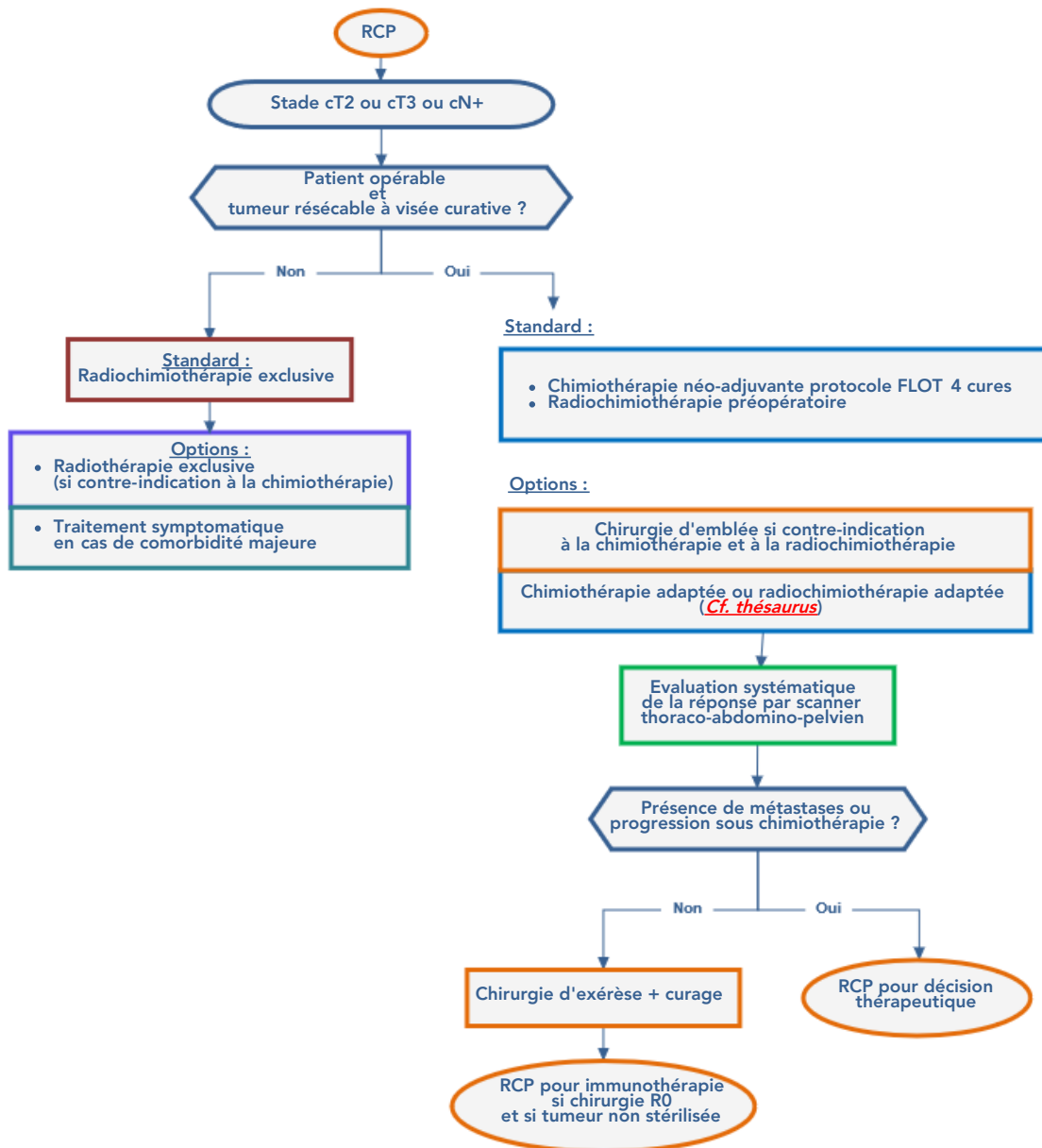
### 7.2.1. Arbre 1



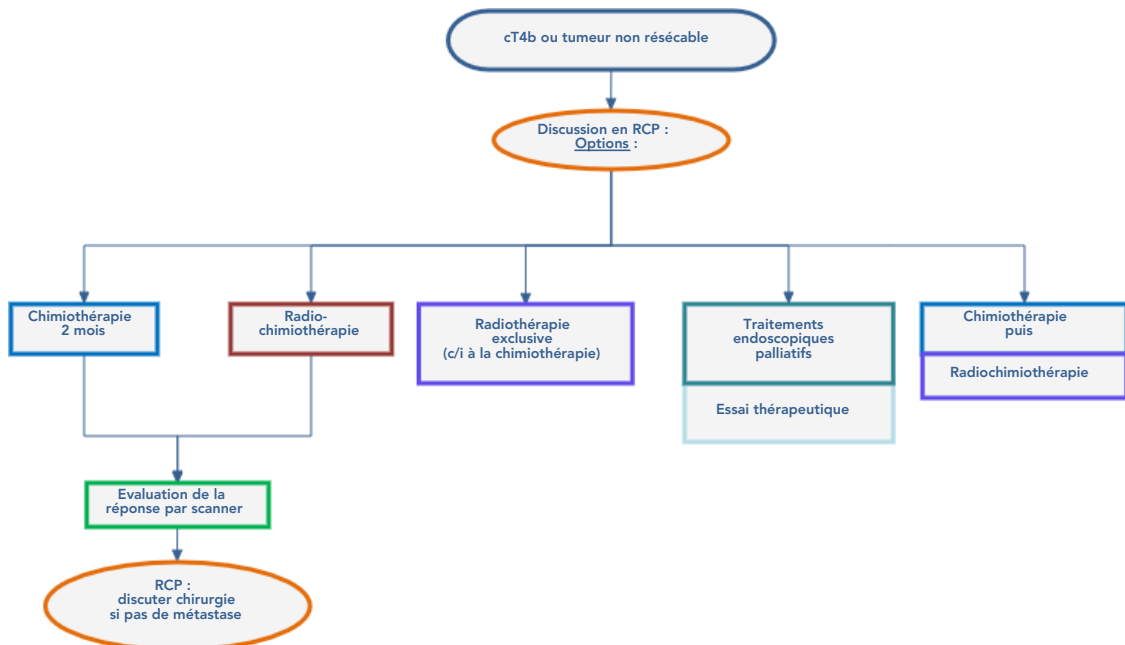
7.2.2. Arbre 2



### 7.2.3. Arbre 3



### 7.2.4. cT4b ou tumeur non résécable



### 7.2.5. Si envahissement trachéal ou bronchique :

Cf. [Référence carcinome épidermoïde de l'œsophage](#)

## 7.3. Maladie métastatique viscérale

### 7.3.1. Standard : chimiothérapie palliative

- Etat général satisfaisant : OMS 0-2
- Pas de contre-indication à la chimiothérapie
- Si surexpression HER2 : 5-Fluorouracile-cisplatine-trastuzumab en 1<sup>ère</sup> ligne, FOLFOX-trastuzumab également possible, à valider en RCP
- Si absence de surexpression HER2 : toujours discuter l'inclusion dans une étude clinique, sinon FOLFOX ou mDCF en 1<sup>ère</sup> ligne ; taxanes, irinotécan/FOLFIRI en 2<sup>ème</sup> ligne
- Place de l'immunothérapie à venir prochainement (Keynote-590 avec le pembrolizumab ; Checkmate 649 avec le nivolumab).

### 7.3.2. Options

- [Radiochimiothérapie](#) si tumeur en place
- Soins de support
- [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 profondes saines, 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

- Cette référence a été élaborée 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

- Evaluation nutritionnelle
- Exploration fonctionnelle respiratoire
- Score ASA
- Bilan hépatique
- Morpho-TEP
- [Score G8](#) permettant de sélectionner les patients âgés nécessitant une évaluation oncogériatrique (G8 ≤ 14).

### 9.1.1. Contre-indications à la chirurgie

- Contre-indications relatives :
  - Perte de poids >15 %, non récupérée après renutrition
  - Cirrhose non décompensée
  - Insuffisance rénale chronique
  - Artériopathie obstructive des membres inférieurs stade III.
- Contre-indications absolues :
  - Insuffisance respiratoire sévère (VEMS <1 L)
  - Cirrhose décompensée (ascite, ictère, insuffisance hépato-cellulaire, encéphalopathie) ou avec présence de varices œsophagiennes
  - Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive
  - Etat général (OMS >2)
  - Perte de poids >20 %, non récupérée après renutrition.

### 9.1.2. Critères de non-résécabilité

(Fumagalli, 1996)

- Tumeur T4 envahissant les structures médiastinales suivantes : arbre trachéobronchique, récurrent, aorte sur plus de 90 % de sa circonférence, corps vertébral. Les atteintes isolées de la plèvre ou du péricarde (T4) ne sont pas des contre-indications opératoires (Mariette, 2006).
- Tumeur sus-carinaire de plus de 4 cm de diamètre (Mariette, 2004). Les tumeurs de plus de 4 cm du tiers inférieur peuvent souvent être réséquées en étendant la résection aux organes de voisinage (pT4a).
- Métastases viscérales.
- Les adénopathies à distance ne sont pas des contre-indications opératoires si elles peuvent être réséquées lors d'un curage ganglionnaire complémentaire (sauf les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques qui sont des métastases).

## 9.2. Recommandations

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

- Sevrage alcool/tabac.
- Kinésithérapie respiratoire préopératoire.
- Renutrition préopératoire, au mieux, par voie entérale.
- Immunonutrition recommandée.
- Préhabilitation chirurgicale.
- Œsogastrectomie polaire supérieure avec plastie gastrique et lymphadénectomie cœliaque et médiastinale par double voie abdominale et thoracique droite (intervention de Lewis-Santy) (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 avec curage inter-trachéo-bronchique
  - des ganglions médiastinaux inférieurs et cœliaques.
- Marge œsophagienne supérieure d'au moins 8 cm (incluant en outre la totalité de l'endobranchyœsophage) ou 5 cm si pas d'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 et fortement conseillé en cas de doute.
- 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).
- La chirurgie robot-assistée pour la voie abdominale et/ou thoracique est une option dans des équipes entraînées. Des études ont démontré une diminution de la morbi-mortalité postopératoires et une amélioration des résultats oncologiques lorsqu'elle était réalisée en centre expert (Wouters, 2009 ; Mariette, 2016 ; Chang, 2018 ; Speicher, 2018). Le délai entre la chirurgie et le traitement néo-adjuvant doit être de 8 semaines après radiochimiothérapie et 4 à 6 semaines après chimiothérapie.

### Cas particuliers

(Stein, 2007 ; Mariette, 2007)

- dysplasie de haut grade (et si chirurgie indiquée), pTis ou pT1N0 : lambeau pédiculé de grêle ?
- adénocarcinome avec linité gastrique : œsogastrectomie totale avec anse en Y selon Roux anastomosée sous la croise 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 résecable 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 ou d'absence de réponse complète après radiochimiothérapie, il peut se discuter une chirurgie de rattrapage si celle-ci est à but curatif. 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 et toujours <55 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.

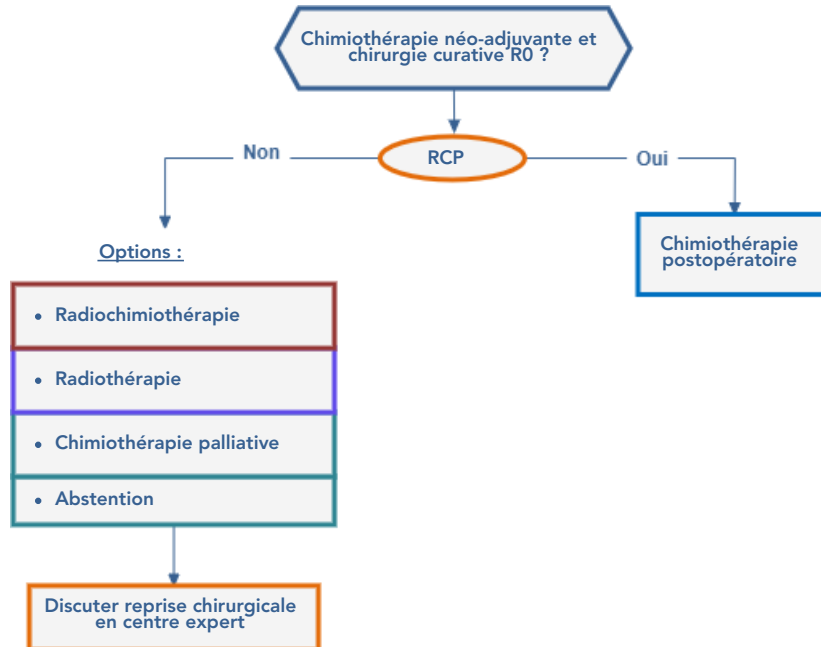
## 10. Chimiothérapie

### 10.1. Standard

- Nécessité d'un état général conservé : patient ambulatoire, OMS 0-2.
- Nutrition entérale si amaigrissement >15 %.
- Mise en état dentaire.
- Évaluation nutritionnelle pour la chimiothérapie postopératoire.
- Clairance de la créatinine et créatininémie.
- Hémogramme avec plaquettes.
- Recherche d'un déficit en enzyme DPD par la mesure de l'uracilémie pour les chimiothérapies à base de fluoropyrimidines.
- 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



## 11.2. Si radiochimiothérapie préopératoire, attitude après chirurgie

(Kelly, 2021)

- Si chirurgie R0 et pas de résidu tumoral, pas de traitement complémentaire.
- Traitement adjuvant par nivolumab en cas de résidu tumoral sur la pièce opératoire après radiochimiothérapie.
- Si maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néo-adjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie), immunothérapie adjuvante par nivolumab dans les 4 à 16 semaines, pendant un an au plus.

## 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.
- TEP-TDM au 18F-FDG 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)

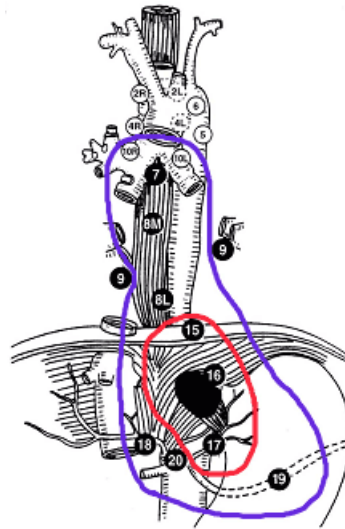
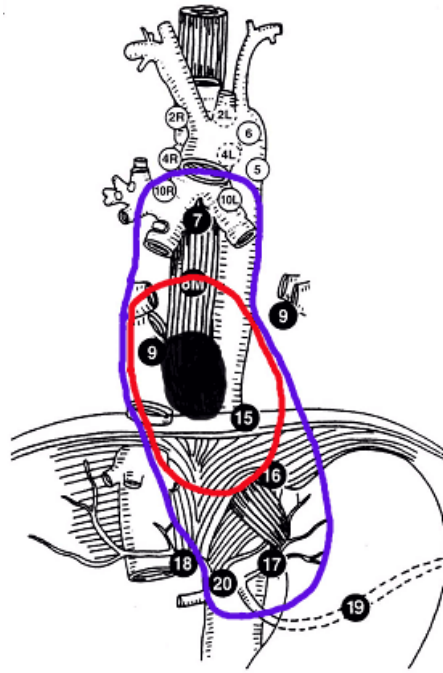
- Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI).
- Scanner 4D (en particulier pour les tiers inférieurs de l'œsophage).
- Prend en compte la situation tumorale et le risque ganglionnaire (Cf. schémas).

#### 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/m<sup>2</sup> avec prémédication
  - carboplatine AUC 2.
- Adaptation de doses :
  - selon hémogramme au jour du traitement : si leucocytes <1 000/mm<sup>3</sup> ou plaquettes <50 000/mm<sup>3</sup>, 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.
- Suivie d'une immunothérapie adjuvante par nivolumab en cas de résection R0 et de résidu tumoral sur la pièce opératoire.

#### 13.1.2. Options

- CTV1 36 à 40 Gy
- CTV2 45 Gy

### 13.2. Radiochimiothérapie exclusive

#### 13.2.1. Standard

- Support nutritionnel >1 500 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 tous les 6 mois pendant 5 ans.
- Sevrage tabagique.
- Autres examens complémentaires seulement si signes d'appel ou facteurs de risque.
- Surveillance d'un endobrachyœsophage résiduel (le cas échéant).
- En cas de radiochimiothérapie exclusive à visée curative avec réponse complète : examen clinique tous les 4 mois avec fibroscopie et scanner thoraco-abdominal pendant 1 an, puis même surveillance tous les 6 mois l'année suivante. Après 24 mois, on revient aux modalités de surveillance habituelles.

### 14.2. Option

- Endoscopie œsophagienne annuelle.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- TEP-TDM au 18F-FDG en cas de suspicion de métastases.

## 15. Thésaurus de protocoles de chimiothérapie

### 15.1. Chimiothérapie périopératoire des adénocarcinomes œsophagiens et de la jonction œsogastrique

(Al-Batran, 2019 ; Kim, 2015 ; 2017)

Si une CT néo-adjuvante est retenue, le traitement, en fonction de l'état général, de l'âge et des comorbidités, est :

- **En première intention :**
  - FLOT
- **En seconde intention :**
  - DCF
  - Ou, à défaut FOLFOX

#### 15.1.1. Protocole FLOT

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

**Docétaxel** : 50 mg/m<sup>2</sup> IV dans 250 mL NaCl 0,9 % en 1 heure à **J1** (précédé et suivi d'une prémédication<sup>[1]</sup>)  
**Oxaliplatine** : 85 mg/m<sup>2</sup> IV **J1** dans 500 mL G5 % en 2 heures à **J1**  
**Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> IV dans 250 mL NaCl 0,9 % en 30 min à J1**  
**5-Fluorouracile** : 2600 mg/m<sup>2</sup>/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.

#### 15.1.2. DCF

**Docétaxel** : 75 mg/m<sup>2</sup> IV en 1 heure à **J1** (précédé et suivi d'une prémédication<sup>[1]</sup>)  
**Cisplatine** : 75 mg/m<sup>2</sup> IV **J1** en 1 à 3 heures (avec hyperhydratation)  
**5-Fluorouracile** : 750 mg/m<sup>2</sup>/j IV en perfusion continue de **J1 à J5**  
**Reprise à J22**

1. ↑ **Prémédication** : par exemple SOLUPRED<sup>®</sup> orodispersible 20 mg : 50 mg matin et soir pendant 3 jours à débiter la veille du traitement (J0), et à J1 et J2.

**Prophylaxie par G-CSF** hautement souhaitable (risque de neutropénie fébrile >20 %).

**Surveillance** étroite de l'hémogramme conseillée.

Il faut 1 500 PNN/mm<sup>3</sup> et 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> pour reprendre la cure.

#### Référence

- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S *et al.*  
Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer : a report of the V325 Study Group.  
*J Clin Oncol.* 2006; 24: 4991-7

### 15.1.3. FOLFIRI

**Irinotécan** : 180 mg/m<sup>2</sup> à **J1** en 90 min,  
**Acide folinique** 400 mg/m<sup>2</sup>, **J1** en 2h en perfusion en Y (pendant la perfusion d'irinotécan)  
**5-Fluorouracile** : en bolus de 400 mg/m<sup>2</sup> à **J1** juste après l'acide folinique, suivi de 5-Fluorouracile en continu à 2,4 mg/m<sup>2</sup> au total sur 46 heures, soit 1,2 g/m<sup>2</sup> à **J1 et J2**

**Reprise à J15**

#### Référence

- Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F *et al.*  
Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer : a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803.  
*J Clin Oncol* 2004;22:4319-28.

### 15.1.4. PACLITAXEL

**Paclitaxel** : 80 mg/m<sup>2</sup> à **J1, J8 et J15**  
**Cycle de 28 jours**

### 15.1.5. IRINOTECAN-5-FLUOROURACILE

**Irinotécan** : 80 mg/m<sup>2</sup> sur 30 min suivi par **acide folinique** 500 mg/m<sup>2</sup> sur 2 heures  
puis **5-Fluorouracile** : 2 000 mg/m<sup>2</sup> sur 22 heures.

Schéma hebdomadaire J1=J8, 6 semaines, puis une semaine de repos

#### Référence

- Dank M, Zaluski J, Barone C *et al.*  
Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction.  
*Ann Oncol.* 2008; 19: 1450-7

### 15.1.6. Association TRASTUZUMAB - CISPLATINE - 5-FU

- **Indications** : adénocarcinomes métastatiques de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec **surexpression de HER 2** (IHC3+ ou IHC2+ et FISH+) non prétraités (1<sup>ère</sup> ligne).
- **Durée** d'une cure : 5 jours ; **intervalle** entre 2 cures : 3 semaines (J1=J22)

#### J1

**Trastuzumab** : 8 mg/kg (J1C1, dose de charge) puis 6 mg/kg (J1C2 et suivantes) en perfusion IV de 90 min (dose de charge), de 30 min (administrations ultérieures), contemporaine de la préhydratation

**Cisplatine** : 80 mg/m<sup>2</sup> en en perfusion IV de 60 min, précédée et suivie d'une hyperhydratation

#### J1 à J5

**5-Fluorouracile** : 800 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion IV continue (infuseur ou pompe)

#### J6 à J21 inclus

Pas de traitement.

**Oxaliplatine** 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h à J1  
**Acide folinique** 200 mg/m<sup>2</sup> (ou **Acide L-folinique** 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h en perfusion en Y  
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m<sup>2</sup>  
puis **5-Fluorouracile** 600 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>  
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/m<sup>2</sup>  
Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m<sup>2</sup>  
Réduire le 5-Fluorouracile continu/22 h à 500 mg/m<sup>2</sup>
  - 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.

## 15.2. Radiochimiothérapie préopératoire

- 41,4 Gy en 23 fractions (5 fractions/semaine) avec chaque semaine pendant 5 semaines :
  - Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> avec prémédication
  - Carboplatine AUC 2
- Adaptation de doses :
  - selon hémogramme au jour du traitement : si leucocytes <1 000/mm<sup>3</sup> ou plaquettes <50 000/mm<sup>3</sup>, 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.

### 15.3. Immunothérapie adjuvante par nivolumab

**Nivolumab 240 mg** en 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines (8 doses),  
Puis 480 mg en 30 minutes toutes les 4 semaines à partir de la semaine 17 pendant un an au total.

- Arrêt si récurrence tumorale ou toxicité inacceptable.
- En cas de toxicité : pas d'adaptation de dose mais interruption ou report du traitement jusqu'à un maximum de 6 semaines.

Référence :

Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al.  
Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer.  
*N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-1203.

### 15.4. 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/m<sup>2</sup> à J1**

**Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> à J1**

**5-FU en bolus 400 mg/m<sup>2</sup> à J1**

**5-FU continu 800 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 96 h de J1 à J4**

**Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> 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						
Chimiothérapie	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

*Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction œsogastrique*

#### 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  $>3\ 000/\text{mm}^3$  et plaquettes  $>75\ 000/\text{mm}^3$  : pleines doses
  - Leucocytes entre  $2\ 000/\text{mm}^3$  et  $3\ 000/\text{mm}^3$  ou plaquettes entre  $75\ 000/\text{mm}^3$  et  $100\ 000/\text{mm}^3$  : demi dose de 5-Fluorouracile et de cisplatine (poursuite de la radiothérapie à l'identique)
  - Leucocytes  $<2\ 000/\text{mm}^3$  ou plaquettes  $<75\ 000/\text{mm}^3$  : interruption de la chimiothérapie et de la radiothérapie.
- Toxicité hématologique dans l'intercure
  - Si leucocytes  $<1\ 000/\text{mm}^3$  ou plaquettes  $<75\ 000/\text{mm}^3$  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  $\mu\text{mol/L}$ ) et 20 mg/L (177  $\mu\text{mol/L}$ ) : 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.

### 15.5. Chimiothérapie exclusive (maladie métastatique ou récidives)

Voir la référence [Estomac](#).

## 16. Essais cliniques

Mises à jour via le site HECTOR

(Hébergement des Essais Cliniques et Thérapeutiques en Oncologie Régional) :

<http://hector-essais-cliniques.fr>



- **BGB-A317-305** : Etude de phase III visant à comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi du Tislelizumab (BGB-A317) associé au platine et à la fluoropyrimidine en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne métastatique ou localement avancé non résécable
  - Statut : Ouvert (06-01-2020 - 31-08-2022)
  - Promoteur : BeiGene
- **BP29842** : Etude de phase Ia/Ib visant à évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et l'activité thérapeutique du RO6874281, une immunocytokine, variante de l'interleukine-2 (IL-2V) ciblant la protéine d'activation des fibroblastes- $\alpha$  (FAP), administré en monothérapie (partie A) ou en association avec le trastuzumab ou le cétuximab (partie B ou C).
  - Statut : Ouvert (29-01-2018 - 30-06-2021)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **EORTC 1203 (INNOVATION)** : Étude néoadjuvante utilisant le trastuzumab ou le trastuzumab avec du pertuzumab dans l'adénocarcinome à jonction gastrique ou gastro-œsophagienne - INNOVATION
  - Statut : Clos aux inclusions (01-09-2015 - 18-11-2021)
  - Promoteur : EORTC
- **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.
  - Statut : 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 l'œsophage opérable en réponse clinique complète après une radio-chimiothérapie.
  - Statut : Ouvert (01-08-2015 - 30-03-2023)
  - Promoteur : CHU Dijon
- **EXOMA** : Etude exploratoire visant à évaluer l'impact d'une analyse du profil génétique par la technique « Next Generation sequencing » (NGS) à haut débit sur la décision thérapeutique chez des patients ayant une tumeur solide
  - Statut : Ouvert (12-05-2016 - 26-06-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **FIGHT** : Étude de phase III en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant FPA144 et le FOLFOX-6 modifié chez des patients atteints d'un cancer gastrique ou gastro-œsophagien avancé n'ayant reçu aucun traitement antérieur
  - Statut : Clos aux inclusions (14-09-2018 - 01-07-2022)
  - Promoteur : Five Prime Therapeutics
- **FIGHT-207 / INCB54828-207** : Etude de phase II visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du pémgatinib chez des patients atteints d'une tumeur solide précédemment traitée, localement avancée/métastatique ou non résécable avec des mutations activatrices ou translocations d'un des gènes FGFR.
  - Statut : Ouvert (23-01-2020 - 17-12-2021)
  - Promoteur : Incyte Corporation
- **FREGAT** : Constitution d'une base de données clinico-biologique nationale française des cancers oeso-gastriques
  - Statut : 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 1ère ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes oeso-gastriques localement avancés ou métastatiques
  - Statut : 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.
  - Statut : Ouvert (09-10-2017 - 26-07-2023)
  - Promoteur : BRISTOL MYERS SQUIBB
- **KEYNOTE-811 / MK 3475-811** : Etude de phase III randomisée comparant l'efficacité du pembrolizumab associé au trastuzumab et à une chimiothérapie par rapport au placebo associé au trastuzumab et à une chimiothérapie en première ligne de traitement chez des patients ayant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-oesophagienne métastatique HER2 positif
  - Statut : Ouvert (05-10-2018 - 01-06-2023)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme
- **KEYNOTE-859 / MK3475-859** : Etude de phase III randomisée évaluant l'efficacité du pembrolizumab associé à une chimiothérapie par rapport à un placebo associé à une chimiothérapie comme traitement de première ligne chez des patients ayant un carcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-oesophagienne métastatique HER2 négatif.
  - Statut : Ouvert (07-11-2018 - 28-09-2024)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme
- **undefined : undefined**
  - Statut : undefined ()
  - Promoteur : undefined
- **KUNLUN** : Etude internationale de phase III, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique, sur le durvalumab administré en même temps qu'une radiochimiothérapie définitive chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde oesophagien non résécable localement avancé
  - Statut : Ouvert (19-10-2020 - 30-11-2026)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **MATTERHORN** : Évaluation du durvalumab et de la chimiothérapie FLOT dans le cancer de la jonction gastrique et gastro-œsophagienne résécable
  - Statut : Ouvert (17-11-2020 - 14-02-2025)
  - Promoteur : AstraZeneca

- **MIME** : Évaluation de la réponse d'imagerie métabolique multiorgane d'Abemaciclib
  - Statut : Ouvert (19-12-2018 - 15-10-2021)
  - Promoteur : Institute Jules Bordet
- **NEONIPIGA** : Etude de phase II évaluant le nivolumab et l'ipilimumab en préopératoire et nivolumab en postopératoire chez des patients ayant un adénocarcinome oesogastrique localisé avec instabilité micro satellitaire (MSI) et / ou déficience dans la réparation des mésappariements (dMMR)
  - Statut : Ouvert (23-10-2019 - 30-04-2021)
  - Promoteur : GERCOR
- **OSAGE** : Etude multicentrique de phase I/II de radiochimiothérapie (carboplatine, paclitaxel et radiothérapie) dans les cancers de l'œsophage du sujet âgé
- **PRODIGE 59 - DURIGAST** : Etude de phase II comparant l'efficacité d'une chimiothérapie dite FOLFIRI associé à du durvalumab, par rapport à du FOLFIRI associé à du durvalumab et du trémélimumab, comme traitement de 2ème ligne, chez des patients ayant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique avancé
  - Statut : À venir (23-07-2020 - 15-11-2023)
  - Promoteur : Federation Francophone de Cancerologie Digestive
- **REGIRI - PRODIGE 58** : Etude de phase II randomisée évaluant l'utilisation du REGorafenib associé à l'IRInotécan en deuxième ligne de traitement chez des patients atteints d'un adénocarcinome oesogastrique métastatique
  - Statut : Ouvert (05-07-2019 - 30-11-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **SAR408701 TED13751** : Etude de phase I/II, évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité anti-tumorale de SAR408701, chez des patients ayant une tumeur solide avancée
  - Statut : Ouvert (22-03-2018 - 31-03-2021)
  - Promoteur : SANOFI
- **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.
- **Spotlight - 8951-CL-0301** : Etude de phase III randomisée évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance du zolbetuximab associé à une chimiothérapie de type mFOLFOX6 par rapport à un placebo associé à une chimiothérapie de type mFOLFOX6 dans le traitement du cancer de l'estomac et du cancer de la jonction gastro-œsophagienne
  - Statut : Ouvert (21-06-2018 - 28-02-2021)
  - Promoteur : Astellas Pharma
- **STELLAR-001** : Etude de phase I évaluant l'innocuité, la tolérance et l'activité antitumorale du IPH5401 associé à du durvalumab chez des patients adultes ayant des tumeurs solides avancées sélectionnées
- **STRONG** : étude de phase 3 randomisée visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du durvalumab à dose fixe associé au trémélimumab ou au durvalumab en monothérapie chez des patients ayant des tumeurs solides avancées.
  - Statut : Clos aux inclusions (17-04-2017 - 26-03-2023)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **XL 184-021** : Etude de phase 1b avec escalade de dose portant sur le CABOZANTINIB (XL184) administré seul ou en association avec l'atézolizumab chez des patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques.
  - Statut : Ouvert (05-09-2017 - 31-12-2021)
  - Promoteur : Exelixis

## 17. Bibliographie

- Al-Batran SE.  
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 May 11;393(10184):1948-1957.
- 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.
- Bonnetain F, Bouché O, Michel P, Mariette C, Conroy T, *et al.*  
A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer.  
*Ann Oncol.* 2006 May;17(5):827-34.
- 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.
- Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group.  
Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study.  
*J Clin Oncol.* 2004 Nov 1;22(21):4319-28.
- 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
- Dank M, Zaluski J, Barone C, et al.  
Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction.  
*Ann Oncol.* 2008 Aug;19(8):1450-1457.
- Fumagalli U, Rosati R, Bona S, Chella B, Peracchia A.  
A special instrument for a safe and effective laparoscopic esophageal myotomy.  
*Surg Laparosc Endosc.* 1996 Oct;6 (5) :385-7.
- 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
- Diagnostic de la Dénutrition de L'enfant et de L'adulte. Méthode.  
*Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations pour la pratique clinique, 2019, p. 2019-11.*
- 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 Jun 11;326(24):1593-8.
- 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.
- Fléjôu JF., Svrcek M.  
Barrett's œsophagus - a pathologist's view.  
*Histopathology.* 2007,50:3-14.

- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al.  
Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer.  
*N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-1203.
- Kim, S., Fiteni, F., Paget-Bailly, S., et al.  
The impact of taxane-based preoperative chemotherapy in gastroesophageal signet ring cell adenocarcinomas.  
*Journal of hematology & oncology*, 2015, vol. 8, no 1, p. 1-4.
- Kim, S., Paget-Bailly, S., Messenger, M., et al.  
Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared to standard chemotherapy for resectable gastroesophageal adenocarcinoma.  
*European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2017, vol. 43, no 1, p. 218-225.
- 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 œsophageal carcinoma : role of surgery and other modalities.  
*Lancet Oncol.* 2007 ; 8 : 545-53.
- Mariette C, Castel B, Balon JM et al.  
Extent of œsophageal resection for adenocarcinoma of the œsophagogastric junction.  
*Eur J Surg Oncol.* 2003 ; 29 :588-93.
- 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
- 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, Tanriere 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.  
*N Engl J Med.* 2009;360:2277-88
- 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, 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.
- J. R. Siewert, H. J. Stein,  
Carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection,  
*Diseases of the Esophagus, Volume 9, Issue 3, 1 July 1996, Pages 173–182*
- Siewert JR, Hölscher AH, Becker K *et al.*  
Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification  
*Chirurg.* 1987;58:25-32.
- 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 1): 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 Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al.  
Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group.  
*J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4991-7.
- 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.