

Carcinome épidermoïde de l'œsophage

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 **24 août 2015**.

1. Généralités

- Ce référentiel concerne les carcinomes épidermoïdes *in situ* et invasifs de l'œsophage.
- 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.

2. Diagnostic

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

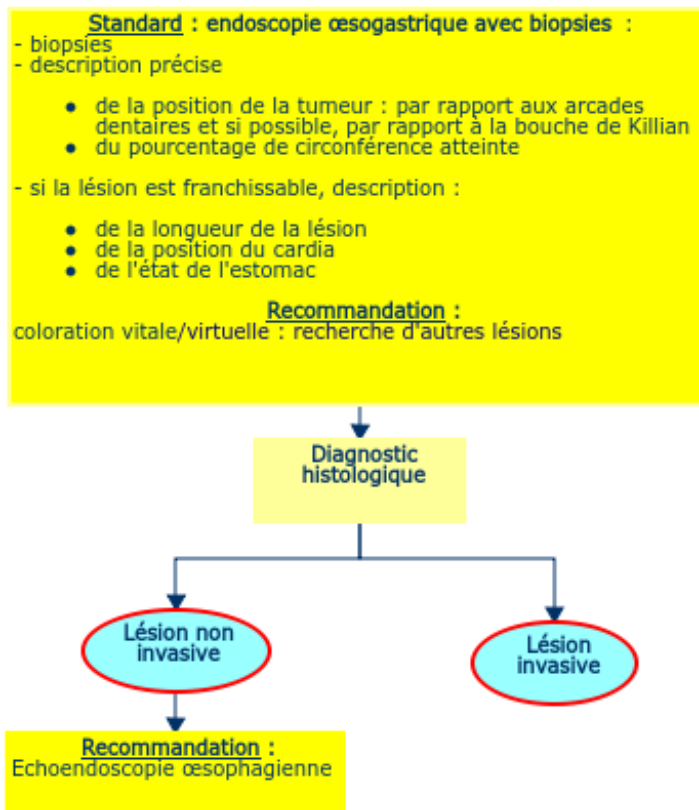
2.1. Interrogatoire

- Etat général [OMS](#)
- Poids actuel, poids habituel
- % d'amaigrissement
- Degré de dysphagie avec date de début
- Douleurs thoraciques
- Modification de la voix
- Antécédents personnels : reflux gastro-œsophagien ? autre ?
- Consommation d'alcool (g/j) et de tabac (paquet-année).

2.2. Examen clinique

- Rechercher :
 - des adénopathies cervicales et/ou sus-claviculaires
 - des signes de cirrhose
 - des signes d'artérite
 - des signes de neuropathie
 - des stigmates d'une insuffisance respiratoire (ongles, cyanose...)
 - d'autres tares associées.
- Evaluer l'état dentaire.

2.3. La fibroscopie œsophagienne



3. Bilan initial

3.1. Standard

- Interrogatoire et examen clinique
- Scanographie cervico-thoraco-abdominale.
- Examen ORL : recherche
 - d'une 2^{ème} localisation
 - d'une paralysie récurrentielle
- Fibroscopie bronchique : recherche d'envahissement trachéo-bronchique ou d'une deuxième localisation
- Index de masse corporelle (IMC)

IMC =	Poids (kg) / Taille x Taille (en mètre)
-------	---

- Index de Buzby ou Nutritional Risk Index (NRI)

Nutritional Risk Index (NRI) =	1,519 x albuminémie (g/L) + [41,7 x (poids actuel/poids de forme)]
--------------------------------	---

Exemple :

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

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

- Patients répartis en 3 classes :
 - absence de dénutrition : NRI >97,5
 - dénutrition moyenne : $83,5 \leq NRI \leq 97,5$
 - dénutrition sévère : NRI <83,5
- Consultation diététique systématique.

3.2. Options

- Echoendoscopie œsophagienne si cancer non sténosant et non métastatique, éventuellement avec ponction pour déterminer le stade N si celui-ci modifie la stratégie thérapeutique.
- Morpho-TEP, en particulier pour les carcinomes épidermoïdes curables pour éliminer une maladie métastatique (avant chirurgie par exemple) ou pour préciser les champs de radiothérapie.
- Echographie cervicale et sus-claviculaire + ponction si adénopathie.
- Echographie hépatique ou IRM si examen scanographique douteux.

4. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer épidermoïde de l'œsophage en RCP

- Données socio-démographiques
- Etat général OMS
- Poids habituel et perte de poids, [index de masse corporelle](#) (IMC)
- Antécédents majeurs, en particulier cardiaques et artériels
- Si cirrhose, score de Child
- Endoscopie œsophagienne et biopsies, localisation de la tumeur
- Fibroscopie bronchique
- Examen ORL
- Scanner cervico-thoraco-abdominal
- Stade déterminé par une échoendoscopie si possible (tumeur non sténosante et non métastatique)
- Compte-rendu anatomo-pathologique (biopsie ou pièce opératoire)
- Compte-rendu opératoire (si malade déjà opéré).

5. Classifications

Elles s'appliquent uniquement aux carcinomes

5.1. Localisations et sous-localisations anatomiques

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 sauf si leur épicentre est dans l'estomac à plus de 5 cm de la jonction œsogastrique ou si l'épicentre est gastrique à moins de 5 cm de la JOG mais sans extension œsophagienne.

5.2. Classification TNM (7ème édition 2009)

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 musculaire muqueuse ou la sous-muqueuse
T1a	La tumeur envahit la lamina propria ou la musculaire muqueuse
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 ou le diaphragme
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.

5.2.3. M- Métastases

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.

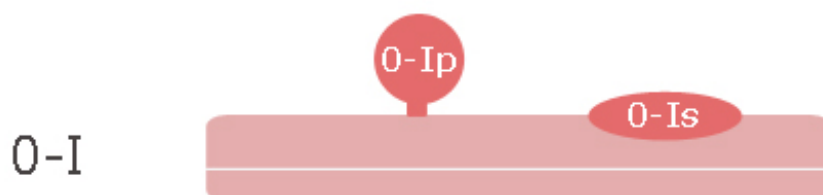
Symbole p : le pTNM correspond à la classification histologique postopératoire, complétée ou modifiée par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgical et de l'examen histopathologique.

5.3. Groupement par stades

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1, T2	N1	M0
Stade IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stade IIIB	T3	N2	M0
Stade IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

5.4. Classification de Paris des lésions œsophagiennes superficielles

5.4.1. Classification morphologique

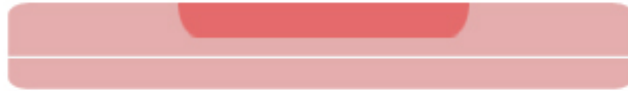


- **0.Ip** : lésion en relief, pédiculée
- **0.Is** : lésion en relief, sessile



- **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-II c



- **0.IIc** : lésion plane légèrement déprimée

0-III



- **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, évaluée à 200 µm pour les lésions épidermoïdes
- **sm2** (pT1b) : atteinte du 2^{ème} tiers de la sous-muqueuse
- **sm3** (pT1b) : atteinte du 3^{ème} tiers de la sous-muqueuse

La mesure s'effectue depuis la face profonde de la musculaire muqueuse jusqu'à la partie la plus profonde du cancer.

Références

- 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.](#)
- Endo M., Kawano T.
Detection and classification of early squamous cell esophageal cancer.
[Dis Esophagus 1997; 10:155-8.](#)

5.5. 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

6. Mucosectomie

(Endo, 2000 ; Vieth, 2006 ; Cho, 2014)

- La mucosectomie endoscopique est le traitement de référence en cas de carcinome *in situ* (Tis de la classification TNM ou T1m1) ou microinvasif (T1m2) bien ou moyennement (grade 1 ou 2) différencié avec absence d'embole lymphatique et/ou veineux.
- La mucosectomie pour être efficace et éviter les récurrences locales, doit être effectuée de préférence de manière complète en monobloc. Pour les lésions de plus de 2 cm, la technique de dissection sous-muqueuse (ESD) sera à privilégier dans un centre expert. Les meilleurs indications sont les cancers intramuqueux classés T1m1 et T2m2 et à la 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 (m1, m2) et le caractère bien ou moyennement différencié en histologie. Si l'examen de la pièce relève une atteinte au-delà de T1m3 ou des embolies veineux ou lymphatiques, un traitement complémentaire par chirurgie ou par radiochimiothérapie doit être proposé en raison du risque d'extension ganglionnaire (au moins 8 % pour T1m3, 8 à 50 % pour T1sm1).

7. Chirurgie

(Akiyama, 1994 ; Hofstetter, 2002 ; Hulscher, 2002)

- 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](#).

7.1. Bilan d'opérabilité

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

7.2. Standard

- Renutrition préopératoire
- Sevrage alcool/tabac
- Kinésithérapie respiratoire préopératoire
- **Œsophagectomie** :
 - La voie d'abord de l'œsophagectomie doit être adaptée à la localisation du pôle supérieur de la tumeur (marge supérieure de 8 cm) et à la présence d'éventuelle(s) adénopathie(s) hors champs du curage standard.

- La possibilité de réaliser un examen extemporané est souhaitable.
- Une voie transthoracique associée à une laparotomie (double voie : Lewis-Santy) ou à une laparotomie et à une cervicotomie (triple voie : Mac Keown, Akiyama) sont les voies d'abord permettant d'adapter au mieux le curage.
- La voie d'abord transhiatale exclusive ainsi que la thoraco-phréno (\pm laparotomie) gauche selon Sweet ne sont par conséquent pas recommandées pour les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.
- L'œsophagectomie sans thoracotomie par une double voie abdominale et thoracique doit être réservée aux contre-indications à la thoracotomie.

7.3. Options

- Œsophagectomie subtotale avec plastie colique.
- Œsophagectomie à thorax fermé (transhiatale) ou par laparoscopie et/ou thoracoscopie (en voie d'évaluation).
- L'abord abdominal laparoscopique est une option validée.
- La thoracoscopie est réalisable techniquement au prix d'une courbe d'apprentissage assez longue mais elle n'a pas encore démontré sa non infériorité en terme de survie.

Référence

- Mariette C *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).

8. Anatomopathologie

- Des **critères de qualité** ont été définis par l'[Institut National du Cancer](#).
- Visualiser ou télécharger le [contenu minimum des comptes-rendus anatomo-pathologiques](#) pour les tumeurs de l'œsophage élaboré par l'INCa en lien avec la [Société Française de Pathologie](#).

8.1. Pièces opératoires

- **Classification histologique OMS 2010 :**
 - Carcinome épidermoïde :
 - néoplasie intra-épithéliale de haut grade = carcinome épidermoïde *in situ*
 - carcinome épidermoïde bien différencié
 - carcinome épidermoïde moyennement différencié
 - carcinome épidermoïde peu différencié.
 - Variantes histologiques :
 - carcinome verruqueux
 - carcinome à cellules fusiformes (ou carcinome sarcomatoïde ou carcinosarcome)
 - carcinome basaloïde.
 - Carcinome indifférencié (expression en immunohistochimie des marqueurs de différenciation épidermoïde)
- **Extension tumorale :** classification histopathologique [pTNM 7^{ème} édition 2009](#).

8.2. Mucosectomie

- Le compte-rendu doit contenir plusieurs renseignements :
 - le type histologique selon l'OMS
 - le degré d'infiltration tumorale par rapport à la musculaire muqueuse si elle est clairement identifiée en se référant à la [classification pTNM](#) et à la [classification de Paris](#) :
 - **pTis = m1 = carcinome *in situ***
 - **pT1a = m2 = infiltration de la lamina propria**
 - **pT1a = m3 = infiltration de la musculaire muqueuse sans la franchir**
 - **pT1b = infiltration de la sous-muqueuse : mesurer l'extension tumorale en profondeur au micromètre à partir de la musculaire muqueuse. Une infiltration tumorale inférieure ou égale à 200µm est classée en sm1 selon la classification de Paris.**
(Les classifications sm2 et sm3 ne peuvent être évaluées sur les prélèvements car la musculature n'est pas prélevée).
 - l'absence ou la présence d'invasion lymphatique et/ou vasculaire
 - la qualité de l'exérèse profonde (saine, électrocoagulée non interprétable, tumorale)
 - la qualité de l'exérèse latérale (saine, non appréciable car électrocoagulée ou mucoséctomie fragmentée, en zone lésionnelle).

9. Chimiothérapie

9.1. Standard

- Nécessité d'un état général conservé [OMS 0-2](#)
- Renutrition et immunonutrition préopératoire
- [Mise en état dentaire](#)
- Évaluation de l'état cardiovasculaire avec ECG
- 5-Fluorouracile continu + cisplatine
- Évaluation de l'efficacité thérapeutique après 2 à 3 cures si maladie métastatique ou chimiothérapie première.
- Pour le détail des chimiothérapies, voir aussi le [thésaurus](#).

10. Radiothérapie

10.1. Standard

- 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 ([Lazarescu, 2013](#)): 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).

10.2. Options

- Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI).
- Scanner 4D (en particulier pour les tiers inférieurs de l'œsophage).

11. Traitements combinés

11.1. Radiochimiothérapie préopératoire

(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.

11.2. Radiochimiothérapie concomitante exclusive

11.2.1. Standard

- Sevrage tabagique.
- Prise en charge nutritionnelle.
- Surveillance hebdomadaire du poids.

11.2.1.1. Radiothérapie

- 50,4 Gy.
- Rx de plus de 15 MV, dosimétrie sur scanner, étalement et fractionnement classiques : 1,8 à 2 Gy/fraction, 5 fractions/semaine.
- Dose maximale à la moelle 45 Gy.
- Au moins 3 faisceaux.
- Simulation virtuelle avec histogrammes dose-volume.
- Volume cible anatomo-clinique (CTV) : tumeur (GTV) avec marges de 3 à 5 cm en hauteur et 1 à 2 cm latéralement et antéropostérieur ([Lazarescu, 2013](#))
- Recommandation (tiers inférieur de l'œsophage) : patient 3 heures à jeun avant le scanner dosimétrique et les séances de radiothérapie.
- Morpho-TEP pour préciser l'extension locale et ganglionnaire ainsi que les volumes cibles de la radiothérapie.
- **Options** :
 - Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI)
 - Scanner en 4D (en particulier pour les tiers inférieurs de l'œsophage).

11.2.1.2. Chimiothérapie

- [Mise en état dentaire](#).
- ECG préalable.

- 5-Fluorouracile continu + oxaliplatine (FOLFOX) ou 5-Fluorouracile continu + cisplatine.
- Hémogramme avec plaquettes, créatininémie avant chaque cure.
- Renutrition et apport nutritionnel >1 500 calories/jour pendant la durée du traitement si nécessaire par une GEP (technique Push) ou une sonde nasogastrique.

11.2.1.3. Evaluation de la réponse

- A la 15^{ème} semaine (un mois après la fin de la chimiothérapie et 10 semaines après la fin de la radiothérapie), évaluation par œsophagoscopie et scanographie thoraco-abdominale. Le patient est considéré comme en réponse complète endoscopique si tout le site tumoral est visible lors de l'endoscopie et qu'il n'y a ni ulcération ni bourgeonnement, ni autre lésion à l'endoscopie. En cas d'anomalie, les lésions doivent être biopsiées. La présence de biopsies positives fera discuter en RCP une chirurgie de rattrapage s'il n'y a pas de signe d'évolution à distance et si le patient est opérable. En cas d'ulcération avec biopsies négatives, un contrôle endoscopique et scanographique est conseillé 2 mois plus tard. Un PET-Scan est souvent utile dans cette situation.

11.2.2. Options

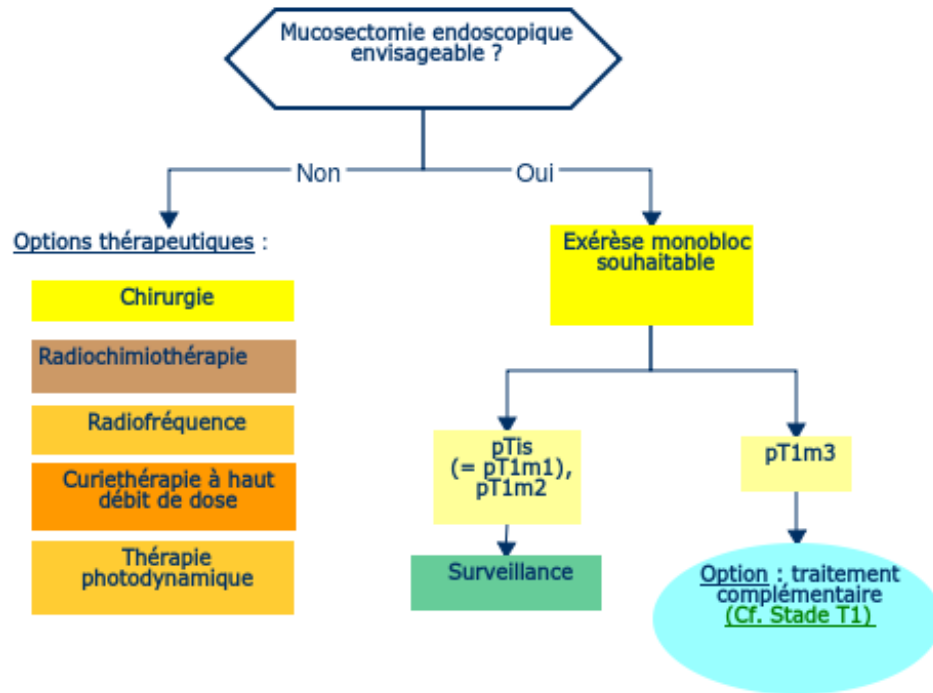
- Chimiothérapie par 5-Fluorouracile en continu + mitomycine C si contre-indication aux sels de platine.
- Chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel si contre-indication au 5-Fluorouracile.
- Essai thérapeutique.

12. Arbres de décision

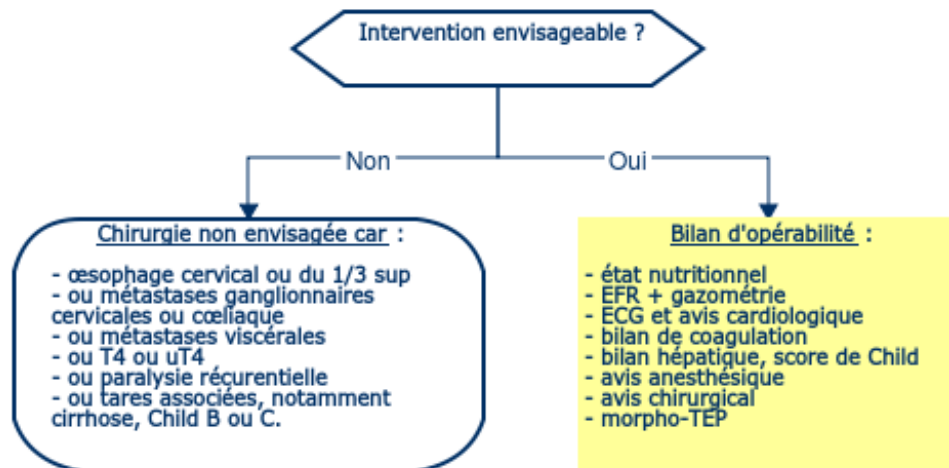
- Dans tous les cas, une prise en charge nutritionnelle est indispensable.
- Sept situations de prise en charge sont disponibles
 - cancers *in situ* Tis (m1) ou microinvasif (T1m2, T1m3)
 - tumeur invasive à partir du stade T1sm1
 - stade T1 ou T2, N0
 - stade T1N1, stade T2N1 ou T3N0
 - stade T3 N1 ou T4 et œsophage cervical ou du tiers supérieur
 - cancer de l'œsophage associé à un cancer des voies aéro-digestives supérieures
 - maladie métastatique viscérale.

12.1. Tumeur in situ Tis (m1) ou microinvasive (T1m2, T1m3)

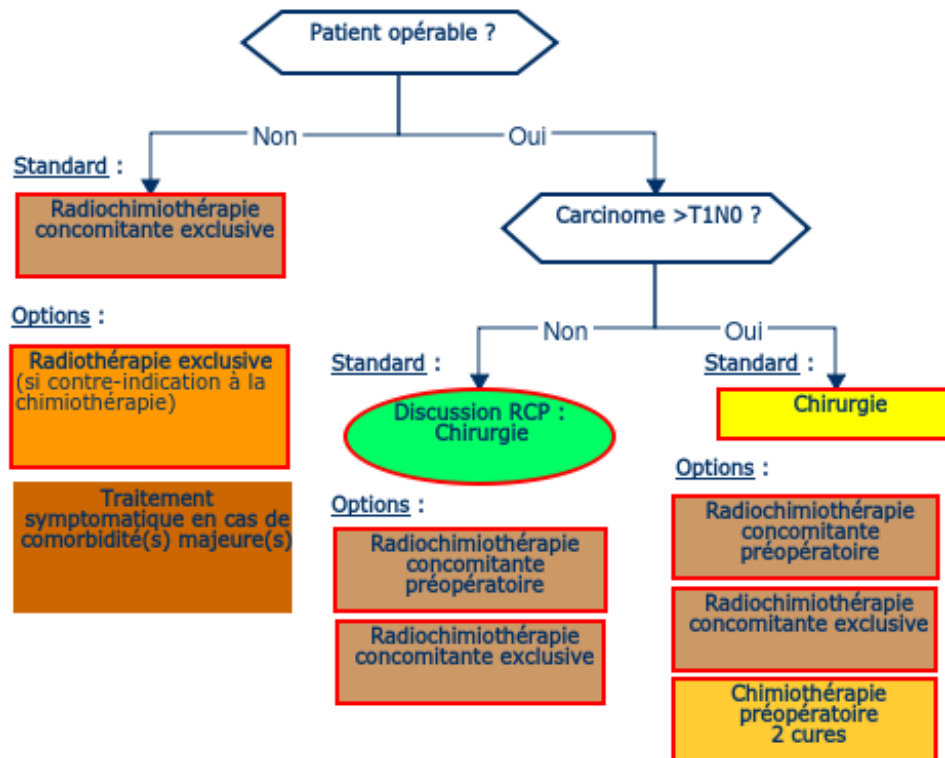
- C'est-à-dire **Tis** ou **T1a** selon la classification TNM.



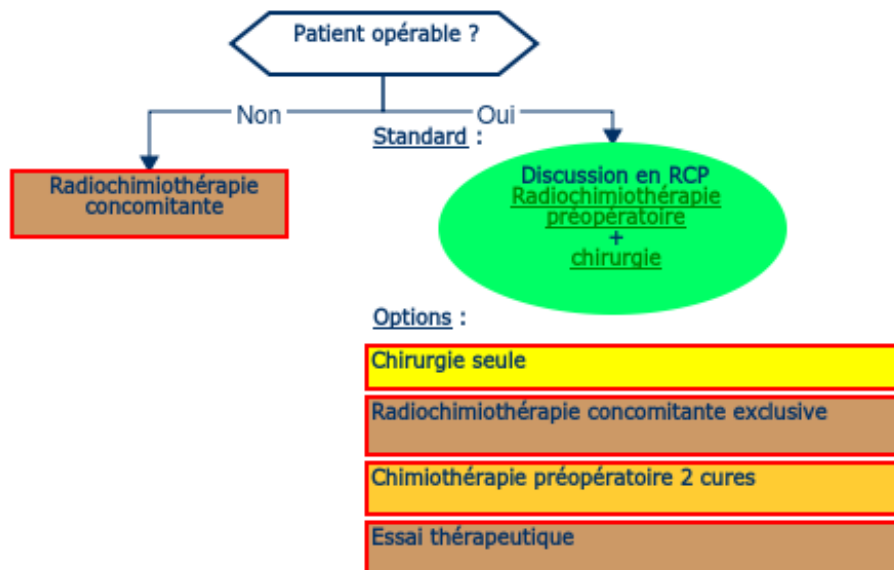
12.2. Tumeur invasive à partir du stade T1sm1



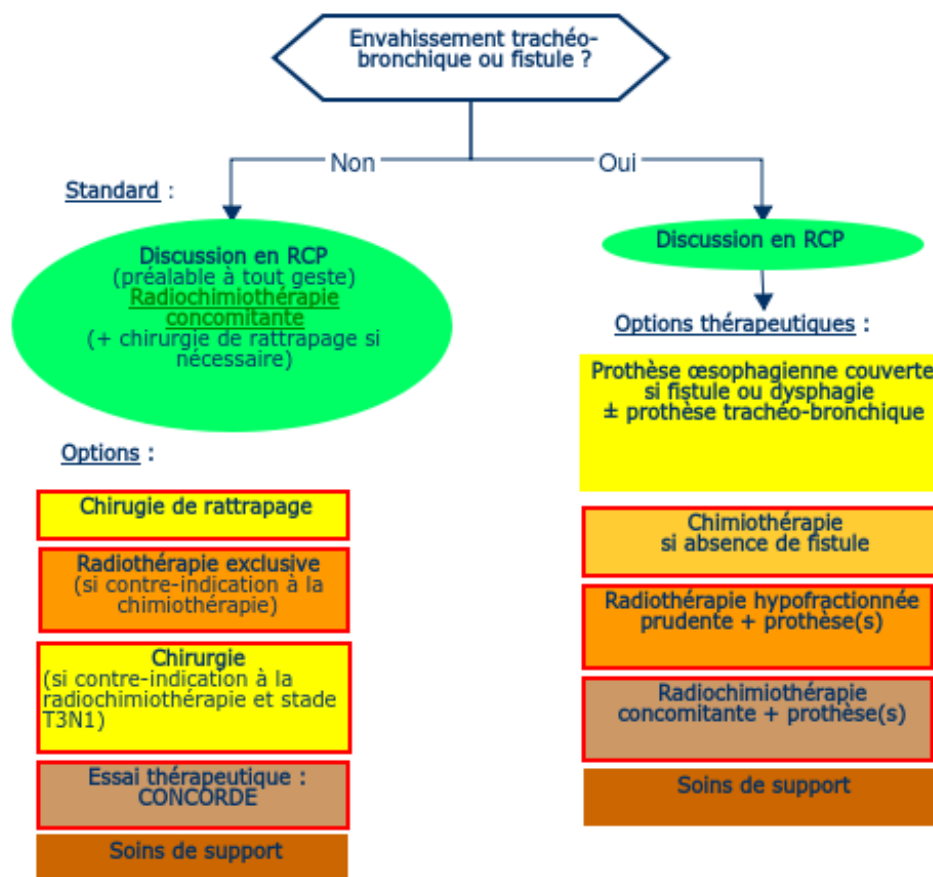
12.3. Stade T1 ou T2N0 (Stades IA et IB) de l'œsophage moyen et inférieur



12.4. Stade T1N1, T2N1 (Stades IIB) ou T3N0 (Stades IIA) de l'œsophage moyen et inférieur



12.5. Stade T3N1 ou T4 ou œsophage cervical ou du tiers supérieur



12.6. Cancer de l'œsophage associé à un cancer des voies aéro-digestives supérieures

12.6.1. Standard

- Pas de standard.
- Décision pluridisciplinaire en RCP dépendant de la taille, de l'extension et du pronostic des lésions. Si les 2 lésions sont curables, envisager le traitement curatif des 2 lésions.

12.7. Maladie métastatique viscérale

12.7.1. Standard

- Traitement symptomatique (dysphagie, douleur en particulier)

12.7.2. Options

- [Chimiothérapie palliative](#)
- [Radiochimiothérapie](#) si tumeur en place
- Abstention thérapeutique
- [Essai thérapeutique](#).

13. Surveillance

- Elle a pour objectif :
 - l'aide au sevrage alcool-tabagique
 - la recherche d'une 2^{ème} localisation ORL ou œsophagienne
 - la surveillance de l'état nutritionnel

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

13.1. Standard

- Surveillance clinique : poids, examen clinique, dysphagie
- Sevrage alcool/tabac
- Endoscopie œsophagienne annuelle
- Examen ORL annuel, à la recherche d'un cancer métachrone
- Autres examens complémentaires seulement si signes d'appel ou facteurs de risque.

14. Essais cliniques

- **Essai CONCORDE** : Essai de phase II-III 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'œsophage.
 - Etablissements participants en Alsace : CLCC de Strasbourg, Centre de chimiothérapie et radiothérapie Robertsau (Strasbourg), CH de Mulhouse
 - Etablissements participants en Franche-Comté : CHRU de Besançon
 - Etablissements participants en Lorraine : Centre d'oncologie de Gentilly (Nancy), CLCC de Nancy (Vandœuvre-lès-Nancy)

15. Thésaurus de protocoles de chimiothérapie

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

15.1.1. 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-Fluorouracile en bolus 400 mg/m² à **J1**
5-Fluorouracile continu 800 mg/m²/jour à **J1 et J2**

Référence

- Conroy T, Galais MP, Raoul JL *et al.*
 Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial.
[Lancet Oncol. 2014 ;15:305-14.](#)

15.1.2. Radiochimiothérapie exclusive par 5-Fluorouracile et Cisplatine

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

5-Fluorouracile 1000 mg/m²/jour 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/min)

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, Leichman L, *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, Pisansky TM, *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.](#)

15.1.2.1. Adaptations de doses

(selon publication de Minsky ci-dessus)

- 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 doses 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 jusqu'à régression de la toxicité.
- 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 pour 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 <55 mL/min : arrêt du Cisplatine et du 5-Fluorouracile jusqu'à amélioration de la fonction rénale. Poursuite de la radiothérapie.
- Mucite sévère grade 3-4
 - Réduction de 25 % du 5-Fluorouracile pour le cycle suivant
 - Interruption du 5-Fluorouracile pour le cycle s'il est en cours.

15.2. En cas de contre-indication au cisplatine et à l'oxaliplatine : radiochimiothérapie par 5-Fluorouracile et Mitomycine C

5-Fluorouracile 1000 mg/m²/jour en perfusion continue de 96 h de **J2** à **J5**,
Mitomycine C 10 mg/m² à **J2** (dose maximale de 18 mg).

5-Fluorouracile continu 1000 mg/m²/jour en perfusion continue de 96 h de **J29** à **J32**

-> Une seule dose de Mitomycine en tout ; pas de reprise de chimiothérapie après J32

Adaptations à J29

- Leucocytes entre 3 000 et 3 999/mm³ et/ou plaquettes entre 50 000 et 99 000/mm³ : réduire la dose de 5-Fluorouracile de 50 %
- Leucocytes <3 000/mm³ ou plaquettes <50 000/mm³ : report d'une semaine
- Report d'une semaine si mucite

Référence

- Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Haller DG, *et al.*
Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:269-76](#)

15.3. En cas de contre-indication au 5-Fluorouracile : radiochimiothérapie par carboplatine et paclitaxel

Paclitaxel 50 mg/m² à **J1**, **J8**, **J15**, **J22**, **J29** et **J35**,
Carboplatine AUC 2.

Référence

Honing J, Smit JK, Muijs CT *et al.*

A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in oesophageal cancer patients.

[Ann Oncol 2014 ; 25:638-643](#)

15.4. Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers de l'œsophage

- 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

Référence

- 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](#)

15.5. Chimiothérapie exclusive par Cisplatine et 5-Fluorouracile (maladie métastatique ou récidives)

15.5.1. Protocole de référence

Cisplatine 100 mg/m² IV à **J1** en 2 heures
(avec hyperhydratation et antiémétiques)
5-Fluorouracile 1000 mg/m²/jour en perfusion continue de **J1 à J5**
Nouvelle cure à J22

15.5.1.1. Adaptations de doses

- A J22
 - Si leucocytes <4 000/mm³ ou plaquettes <100 000/mm³ ou créatinine >15 mg/L : report d'une semaine, puis au besoin d'une 2^{ème}, puis d'une 3^{ème} semaine (maxi 3 semaines).
- Selon le nadir
 - Leucocytes >999 et plaquettes >49 999/mm³: 100 % de 5-Fluorouracile et de Cisplatine
 - Leucocytes <1 000 et plaquettes <50 000 : 50 % de 5-Fluorouracile et 75 % de Cisplatine
- Selon la fonction rénale à la 3^{ème} semaine de report
 - Si créatinine >29,99 mg/L (265 µmol/L) ou clearance <39,99 mL/mn : arrêt du traitement
 - Si créatinine entre 15 et 29 mg/L (132 à 265 µmol/L) ou clearance entre 40 et 69 mL/mn : demi-doses de Cisplatine
- Toxicité muqueuse
 - Mucite avec ulcères ou diarrhée de plus de 2 jours : demi-doses de 5-Fluorouracile

Référence

- Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, *et al.*
Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer.
[Eur J Cancer 1997;33:1216-20.](#)
- **Interactions médicamenteuses du Cisplatine**
AINS, aminosides et tous les médicaments néphrotoxiques sont formellement contre-indiqués.

15.5.2. Alternatives

15.5.2.1. Vinorelbine - Cisplatine

Vinorelbine 25 mg/m² à **J1 et J8** en bolus de 5 à 10 min
Cisplatine 80 mg/m² à **J1** en 30 min (avec hyperhydratation et antiémétiques),
laxatif conseillé avec la vinorelbine, voie veineuse centrale nécessaire.
Reprise du cycle à J22

Référence

- Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Ducreux M, *et al.*
Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus : response, toxicity, quality of life and survival.

15.5.2.2. Vinorelbine en monothérapie

Vinorelbine 25 mg/m² hebdomadaire en bolus de 5 à 10 min (commencer à 20 mg/m² si cirrhose), laxatif conseillé, voie veineuse centrale nécessaire.

Référence

- Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Wagener DJ, *et al.*
Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group.
J Clin Oncol. 1996;14:164-70.

16. Bibliographie

- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y.
Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus.
Ann Surg. 1994;220 :364-72.
- Cho JW, Choi SC, Jang JY, Shin SK *et al.*
Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma: An Endoscopist's View.
Clin Endosc. 2014;47:523-9.
- Endo M, Yoshino K, Kawano T, Nagai K *et al.*
Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus.
Dis Esophagus. 2000;13:125-9.
- Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, Hess K, *et al.*
Treatment outcomes of resected esophageal cancer.
Ann Surg. 2002;236:376-84.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, *et al.*
Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.
N Engl J Med 2002;347:1662-9.
- Lazarescu I, Thureau S, Nkhali L, Pradier O *et al.*
Définition du volume cible anatomoclinique pour l'irradiation des cancers de l'œsophage.
Cancer Radiother. 2013;17:453-60.
- Mariette C, Alves A, Benoist S, Bretagnol F *et al.*
Perioperative care in digestive surgery. Guidelines for the French society of digestive surgery (SFCD).
Ann Chir. 2005 ;130:108-24.
- Van Heijl M, van Lanschot JJ, Koppert LB, van Berge Henegouwen MI *et al.*

Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS).

[BMC Surgery 2008;8:21](#)

- Van Westreenen, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J *et al.*
Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer.
[J Clin Oncol. 2004;22:3805-12.](#)
- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, Norton ID *et al.*
Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma.
[Gastroenterology 2003;125:1883 - 6](#)
- Vieth M, Rösch T.
Endoscopic mucosal resection and the risk of lymph-node metastases: indications revisited?
[Endoscopy. 2006 ;38:175-9.](#)

16.1. Bilan d'extension et prise en charge

- 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.](#)
- Lightdale CJ, Kulkarni KG.
Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer.
[J Clin Oncol 2005;23:4483-9.](#)
- Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J *et al.*
Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer.
[J Clin Oncol 2004;22:3805-12.](#)

16.2. Place de la chimiothérapie préopératoire

- 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.](#)
- P. G. Thirion, S. Michiels, A. Le Maître, J. Tierney, on behalf of the MetaAnalysis of Chemotherapy in Esophagus Cancer Collaborative Group.
Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable œsophageal carcinoma.
[J Clin Oncol. 2007;25, 18S \(Suppl. Part I\):résumé 4512.](#)

16.3. Place de la radiochimiothérapie préopératoire

- Urschel JD, Vasan H.
A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation

and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer.

Am J Surg 2003;185:538-43.

- Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, Richel D *et al.*
Effect of preoperative concurrent chemotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study.
J Clin Oncol 2010; 28, 302 S.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW *et al.*
Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.
N Engl J Med. 2012;366:2074-84.

16.4. Place et modalités de la radiochimiothérapie

- Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O *et al.*
Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial.
Lancet Oncol. 2014 ;15:305-14.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM *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.
- Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr, Haller DG *et al.*
Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:269-76.
- Thomas CR, Berkey BA, Minsky BD, Gaspar LE *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.
- 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.

16.5. Place de la chirurgie après radiochimiothérapie

- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ *et al.*
Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus.
J Clin Oncol. 2005;23:2310-7.
- Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C *et al.*

Chemoradiation Followed By Surgery Compared With Chemoradiation Alone In Squamous Cancer of the Esophagus : FFCD 9102.

J Clin Oncol 2007;25:1160-8.