

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 9 février 2018.

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 œsogastrique avec biopsies.

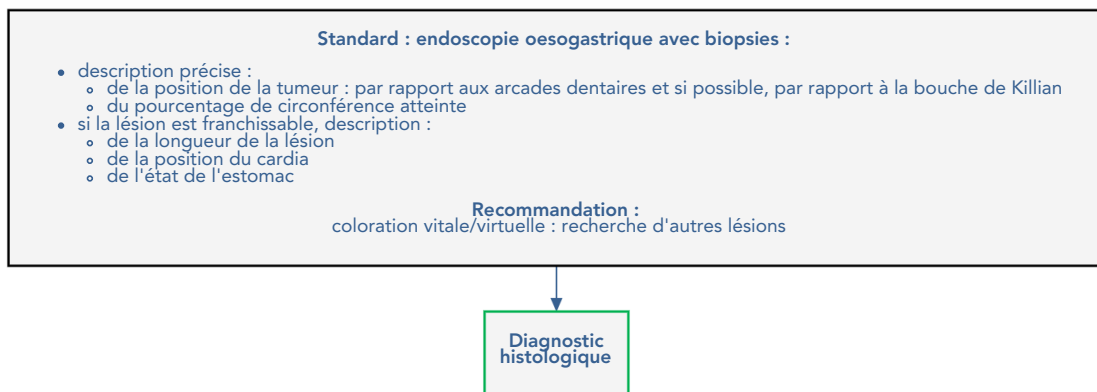
Interrogatoire

- 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).

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.

La fibroscopie œsophagienne



3. Bilan initial

Standard

- Interrogatoire et examen clinique
 - Consultation cardiologique avant radiochimiothérapie et/ou chirurgie.
 - 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 si un traitement à visée curative est envisagé.
 - Morpho-TEP, en particulier pour les carcinomes épidermoïdes curables pour éliminer une maladie métastatique et pour préciser les champs de radiothérapie.
-
- 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.
- 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 >50 % de son temps
 - 4 : incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence

Options

(Stahl, 2005 ; Lightdale, 2005 ; Vazquez-Sequeiros, 2003 ; Van Westreenen, 2004)

- Echoendoscopie œsophagienne si cancer non sténosant et non métastatique, éventuellement avec ponction pour déterminer le stade N si celui-ci modifie la stratégie thérapeutique.
- Echographie cervicale et sus-claviculaire + ponction si adénopathie.
- IRM hépatique si examen scanographique douteux.
- Scintigraphie osseuse en cas de signe(s) d'appel(s).
- Scanner cérébral en cas de signe(s) d'appel(s).

4. Classifications

Elles s'appliquent uniquement aux carcinomes

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

Classification TNM (8ème édition 2017)

T- Tumeur primitive

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

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

N- Adénopathies régionales

- Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures, y compris cœliaques, sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

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. Classer pN0 même si le nombre préconisé de ganglions réséqués n'est pas atteint.

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.

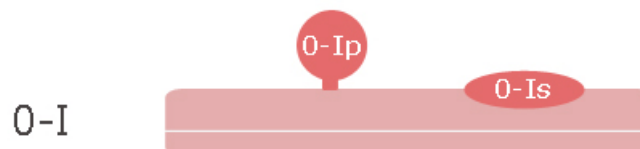
Groupement par stades

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
Stade II	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

Classification de Paris des lésions œsophagiennes superficielles

Classification morphologique

(The Paris endoscopic classification, 2003 ; Endo, 1997)



- **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

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.

5. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer épidermoïde de l'oesophage 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)
- Morpho-TEP si non métastatique
- Compte-rendu anatomo-pathologique (biopsie ou pièce-opératoire)
- Compte-rendu opératoire (si malade déjà opéré).

6. Traitements

Résection endoscopique

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

- La résection muqueuse en monobloc 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'embolie lymphatique et/ou veineux.
- Pour être efficace et éviter les récidives locales, la résection doit être effectuée de préférence de manière complète en monobloc.
 - Pour les lésions de plus de 10 mm, la technique de dissection sous-muqueuse (ESD) sera à privilégier dans un centre expert. Les meilleures indications sont les cancers intramuqueux classés T1m1 et T2m2 et à la morphologie favorable (0-I et 0-II) dans la classification de Paris.
 - Pour les lésions de moins de 10 mm, la résection par mucosectomie reste une option.
- 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 veineuses 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).

Compte-rendu anatomo-pathologique

- Le compte-rendu doit contenir plusieurs renseignements :
 - le type histologique selon l'OMS et le grade de différenciation
 - 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.
 - classification histologique :
 - 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 200 µm est classée en sm1 selon la classification de Paris.
 - l'absence ou la présence d'invasion lymphatique (L + ou -) et/ou vasculaire (V+ ou -)
 - la qualité de l'exérèse profonde (saine, électrocoagulée non interprétable, tumorale)
 - la qualité de l'exérèse latérale (saine, non appréciable car électrocoagulée ou mucosectomie fragmentée, en zone lésionnelle).

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](#).

Bilan d'opérabilité

- Score ASA
- Etat nutritionnel avec pré-albuminémie
- Exploration fonctionnelle respiratoire et gazométrie
- ECG et avis cardiologique
- Bilan de coagulation
- Bilan hépatique avec albuminémie, score de Child
- **Score G8** permettant de sélectionner les patients âgés nécessitant une évaluation oncogériatrique ($G8 \leq 14$).

Standard

(Altorki, 2008 ; Gronnier, 2014 ; Mariette, 2008 ; Mariette, 2015 ; Pasquer, 2016 ; Peyre, 2008)

- La prise en charge chirurgicale des carcinomes de l'œsophage relève d'un centre de référence
- Renutrition préopératoire et immunonutrition
- 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) avec curage adapté à la localisation (2 ou 3 champs).
 - 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.
 - Le pronostic étant corrélé au nombre de ganglions analysés, il est recommandé de prélever 23 ganglions (abdomen et thorax). Si le nombre de ganglions prélevés est inférieur à 15, faire le rapport ganglions analysés / ganglions prélevés.
 - La valeur du nombre de ganglions prélevés disparaît après radiochimiothérapie.

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.

Anatomo-pathologie

- 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](#).

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 8ème édition 2017](#)

Chimiothérapie

- Nécessité d'un état général conservé OMS 0-2
- Renutrition
- [Mise en état dentaire](#)
- Évaluation de l'état cardiovasculaire avec ECG
- Pour le détail des chimiothérapies, voir aussi le [thésaurus](#).

Radiothérapie

Principes

- Nutrition par voie entérale (pose préalable d'une GEP ou d'une sonde nasogastrique si difficultés alimentaires).
- Surveillance au minimum hebdomadaire du poids
- Rx de plus de 10 MV, dosimétrie sur scanner, étalement et fractionnement classiques : 1,8 à 2 Gy/fraction, 5 fractions/semaine.
- Recommandation (tiers inférieur de l'œsophage) : patient 3 heures à jeun avant le scanner dosimétrique et les séances de 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 ; marges adaptées aux contraintes dosimétriques pour les organes à risque.

Options

- Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI) (non validé par l'HAS).
- Scanner 4D (en particulier pour les tiers inférieurs de l'œsophage).
- Réduction du volume cible après 45 à 50 Gy.

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.

Radiochimiothérapie concomittante exclusive

Radiothérapie :

- 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy ou 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy.

Chimiothérapie :

- 5-Fluorouracile continu + oxaliplatine (FOLFOX modifié)
- Options : se référer au thésaurus.
- Hémogramme avec plaquettes, créatininémie avant chaque cure.

Evaluation de la réponse :

- 6 à 8 semaines après la fin de la radiochimiothérapie, évaluation par fibroscopie œsogastroduodénale et scanographie cervico-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. En cas de doute et avec biopsies négatives, il est conseillé de répéter les biopsies avec un contrôle endoscopique et scanographique.
- Un PET-Scan est souvent utile dans cette situation.

Radiothérapie seule

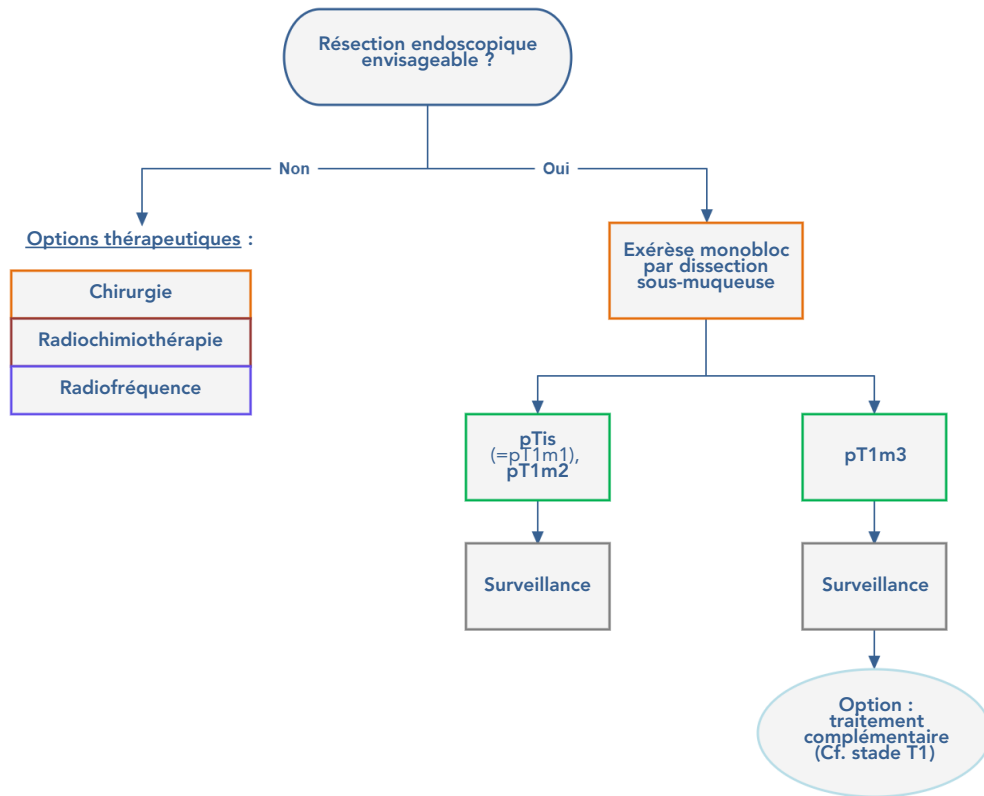
- 60 Gy (à 66 Gy : essai thérapeutique CONCORDE).
- Réduction du volume cible après 44 à 50 Gy.

7. Arbres de décision

- Dans tous les cas, une prise en charge nutritionnelle est indispensable ainsi qu'un sevrage en alcool et tabac.
- Sept situations de prise en charge :
 - 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.

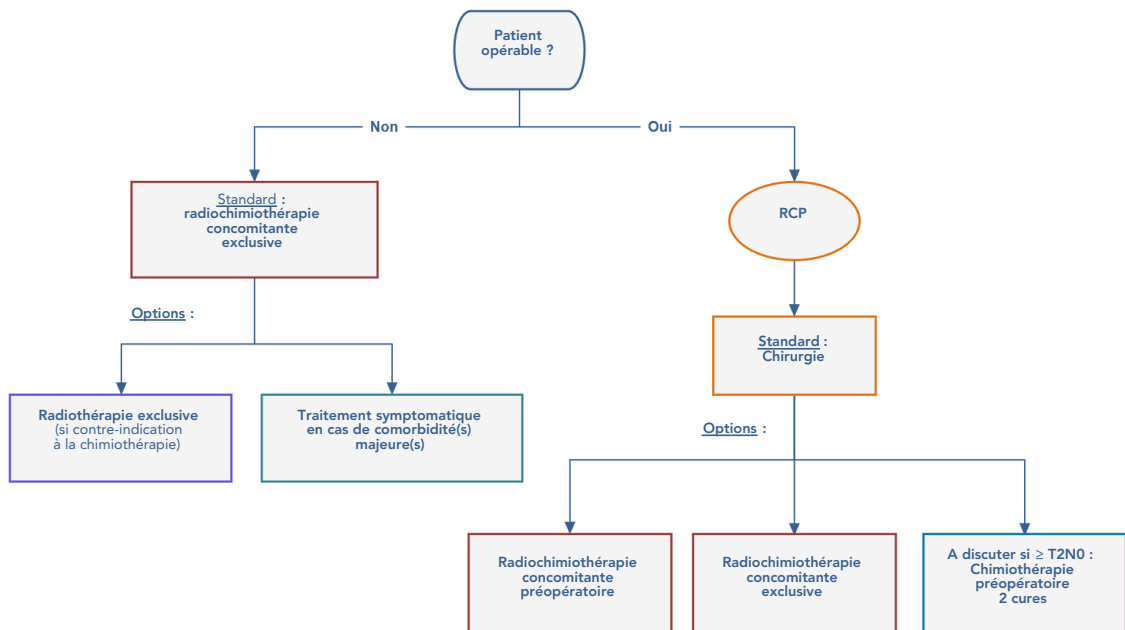
Tumeur in situ Tis (m1) ou microinvasive (T1m2, T1m3)

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

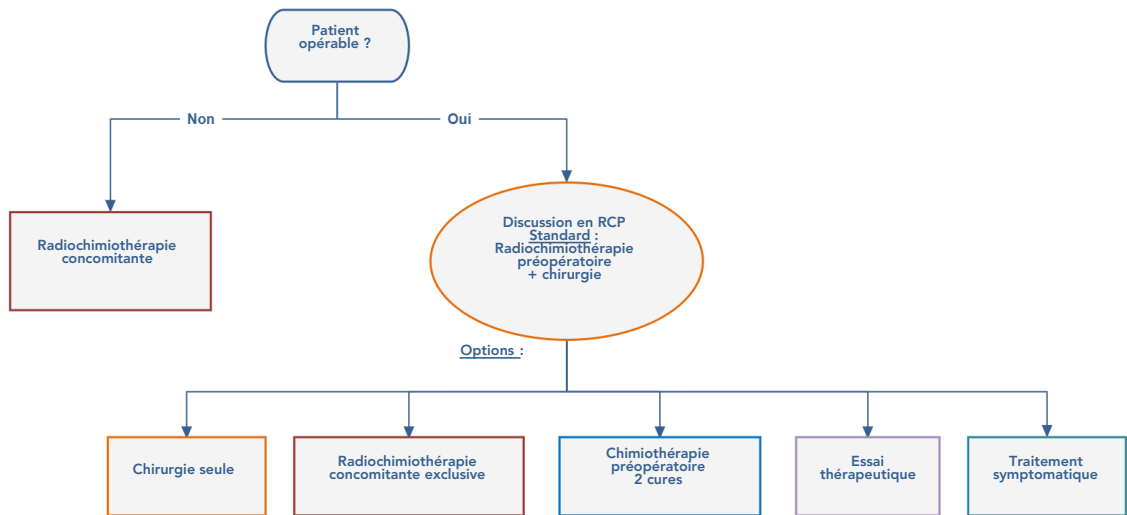


Œsophage moyen et inférieur

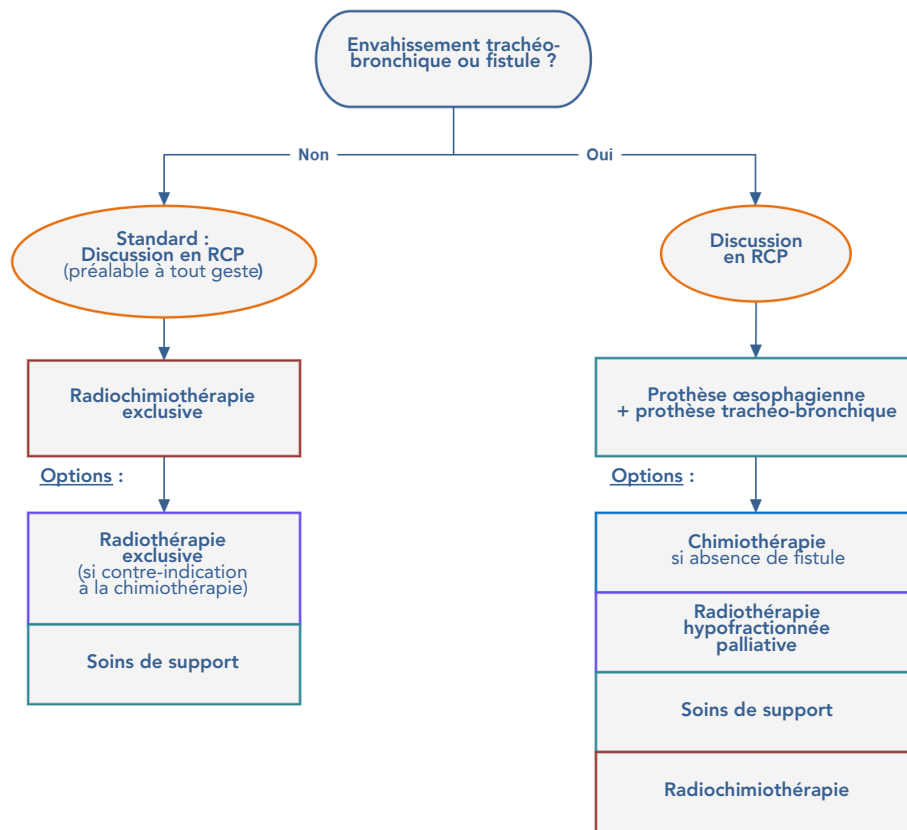
Stade \geq T1sm1 ou T2N0



Stade T1N1, T2N1 ou T3N0



Œsophage cervical et T3N1 ou T4N0 quelle que soit la localisation



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

- 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.

Maladie métastatique viscérale

Standard

- Traitement symptomatique (dysphagie, douleur en particulier)

Options

- Chimiothérapie palliative
- Prothèse si dysphagie œsophagienne
- Radiochimiothérapie symptomatique

8. Surveillance

- Elle a pour objectif :
 - la poursuite du 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.

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.

En cas de traitement curatif, surveillance par scanner tous les 4 à 6 mois et endoscopie annuelle avec coloration vitale ou virtuelle.

9. Essais cliniques

- **BGB-A317-302** : Etude de phase III randomisée comparant l'efficacité et la sécurité du tislelizumab avec une chimiothérapie en traitement de deuxième ligne chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de l'oesophage avancé, non résecable et métastatique
 - Status : Clos aux inclusions (26-01-2018 - 30-09-2020)
 - Promoteur : BeiGene
- **BGB-A317-306** : Etude de phase III randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et l'utilisation du Tislelizumab (BGB-A317) en association avec une chimiothérapie de première ligne chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de l'oesophage non résecable, localement avancé ou métastatique
 - Status : Ouvert (11-12-2018 - 30-03-2021)
 - Promoteur : BeiGene
- **EPIC** : Etude de phase III, randomisée, multicentrique, évaluant l'impact sur la survie globale d'une prise en charge palliative précoce chez des patients ayant un cancer métastatique du haut appareil digestif traité par une chimiothérapie de première ligne.
 - Status : Ouvert (10-10-2016 - 31-10-2022)
 - Promoteur : Centre Oscar Lambret Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Lille
- **ESOSTRATE - PRODIGE 32** : étude randomisée de phase 2-3 évaluant la chirurgie systématique par rapport à une surveillance simple pouvant être associée à une chirurgie de recours, chez des patients ayant un cancer de l'oesophage opérable en réponse clinique complète après une radio-chimiothérapie.
 - Status : 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
 - Status : Ouvert (12-05-2016 - 26-06-2021)
 - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **FREGAT** : Constitution d'une base de données clinico-biologique nationale française des cancers oeso-gastriques
 - Status : Ouvert (01-06-2014 - 01-05-2027)
 - Promoteur : CHU LILLE
- **MIME** : Évaluation de la réponse d'imagerie métabolique multiorgane d'Abemaciclib
 - Status : Ouvert (19-12-2018 - 15-10-2021)
 - Promoteur : Institute Jules Bordet
- **OSAGE** : Etude multicentrique de phase I/II de radiochimiothérapie (carboplatine, paclitaxel et radiothérapie) dans les cancers de l'oesophage du sujet âgé
 - Status : Ouvert (12-04-2016 - 30-04-2024)
 - Promoteur : CHRU de Besançon
- **PRODIGE 62 - OESIRI** : Etude de phase II randomisée comparant l'efficacité de l'Onivyde® en association avec de l'acide folique et du 5-fluorouracile par rapport à celle du paclitaxel en traitement de deuxième intention chez les patients ayant un carcinome épidermoïde métastatique de l'oesophage.

- **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
 - Status : Ouvert (30-08-2019 - 30-06-2021)
 - Promoteur : Innate Pharma
- **THEODORA** : Evaluation de la radiosensibilité de patients atteints de cancer éligibles à une radiothérapie ou radio-chimiothérapie préopératoire (Tumour and HEalthy tissues DOse-response and Radiosensitivity Assays)
 - Status : Ouvert (31-10-2016 - 31-07-2020)
 - Promoteur : Centre Léon Bérard

10. Bibliographie

- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H *et al.*
Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus.
Ann Surg. 1994;220 :364-72.
- Altorki NK, Zhou XK, Stiles B *et al.*
Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer.
Ann Surg. 2008 ;248 :221-6.
- Bedenne L, Michel P, Bouché O *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.
- Cho JW, Choi SC, Jang JY *et al.*
Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma: An Endoscopist's View.
Clin Endosc. 2014;47:523-9.
- 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.
- Endo M, Yoshino K, Kawano T *et al.*
Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus.
Dis Esophagus. 2000;13:125-9.
- Endo M, Kawano T.
Detection and classification of early squamous cell esophageal cancer.
Dis Esophagus 1997; 10:155-8.
- Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M *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.
- Gronnier C, Tréchet B, Duhamel A *et al.*
Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative outcomes after esophageal cancer resection: results of a European multicenter study.
Ann Surg. 2014 ;260:764-70.
- Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM *et al.*
Treatment outcomes of resected esophageal cancer.
Ann Surg. 2002;236:376-84.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG *et al.*
Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.
N Engl J Med 2002;347:1662-9.
- 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.
- Lightdale CJ, Kulkarni KG.

Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer.

J Clin Oncol 2005;23:4483-9.

- Mariette C, Alves A, Benoist S *et al.*
Perioperative care in digestive surgery. Guidelines for the French society of digestive surgery (SFCD).
Ann Chir. 2005 ;130:108-24.
- Mariette C Piessen G, Briez N *et al.*
The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent.
Ann Surg. 2008 ;247:365-71.
- 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).
- Medical Research Council oesophageal Cancer Working Group.
Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial.
Lancet 2002;359:1727-33.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ *et al.*
INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy.
J Clin Oncol 2002;20:1167-74.
- Pasquer A, Renaud F, Hec F *et al.*
Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study.
Ann Surg. 2016;264:823-830.
- Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR *et al.*
Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes.
Ann Surg. 2008 ;248:979-85.
- 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.
- Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr *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.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N *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.
- 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.
- 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.
- Thirion PG, Michiels S, Le Maître A *et al.*, 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
- Urschel JD, Vasan H.
A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer.

- 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 Surgery 2008;8:21
- Van Westreenen, Westerterp M, Bossuyt PM *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 *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.
- 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.

11. Thésaurus de protocoles de chimiothérapie

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 :

<p>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</p>
--

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.

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.

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.

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

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.

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 œsophageal Cancer Working Group.
Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in œsophageal cancer : a randomised controlled trial.
Lancet 2002;359:1727-33

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

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**

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.

Alternatives

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 hyper hydratation 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.
Ann Oncol. 2002;13:721-9.

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.